Aus dem Anatomischen Institut der Universität Tübingen

Direktor: Prof. Dr. med. M. Arnold

Die Entstehung der frühembryonalen Höhlen beim Menschen

-eine Literaturübersicht-

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät (Theoretische Medizin)

der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Hendrik Vögler

aus Mainz

1984

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Tübingen

Direktor: Prof. Dr. med. M. Arnold

Die Entstehung der frühembryonalen Höhlen beim Menschen

-eine Literaturübersicht-

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät (Theoretische Medizin)

der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Hendrik Vögler

aus Mainz

1984

Dekan: Prof. Dr. med. M. Siess

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. U. Drews, Tübingen

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Hinrichsen, Bochum

Inhalt

1. Einleitung. 1

2. Blastozyste. 8

2.1 Übersicht über die Blastozystenentwicklung 8

2.2 Menschliche Blastozystenexemplare im Stadium 3 11

2.2.1 C 8794 ("58-Zellen-Blastozyste") 13

2.2.2 C 8663 ("107-Zellen-Blastozyste"). 13

2.2.3 Blastozysten von SHETTLES. 14

2.2.4 Blastozysten von STEPTOE et al.. 14

2.2.5 Blastozyste von CROXATTO et al.. 16

2.3 Zur Zona pellucida 16

2.4 Differenzierung von Embryoblast und Trophoblast. . . . 17

2.4.1 Deskriptive Untersuchungen 18

2.4.2 Experimentelle Untersuchungen. 19

2.4.3 Theorien zur Determination von Embryoblast und Trophoblast. 20

2.4.4 Primäres Entoderm. 27

2.5 Bildung der Blastozystenhöhle. 31

2.6 Implantation 35

2.6.1 Trennung von der Zona pellucida. 36

2.6.2 Intrauteriner Transport. 36

2.6.3 Wahl des Einnistungsbereiches. 37

2.6.4 Orientierung der Blastozystenpole. 37

2.6.5 Anheftung (Stadium 4). 40

3. Chorion und Dottersack. 41

3.1 Übersicht über die Entwicklung der implantierten Blastozyste. 41

3.1.1 Die Entwicklung des Trophoblast. 41

3.1.2 Die Entwicklung von Dottersack und Chorionhöhle. . . . 42

3.1.3 Zu den Begriffen "Chorion", "Exocoel", "Primärer Dottersack" und "Magma retikulare" 45

3.2 Die Kontroverse um die Entstehung des Dottersackes und des extraembryonalen Mesoblast 46

3.2.1 Bildung des Primären Dottersackes durch Mesoblast-delamination 47
3.2.2 Bildung des Primären Dottersackes durch Entoderm-proliferation. 50
3.2.3 Die Entstehung des extraembryonalen Mesoblast. . . . 55
3.3. Menschliche Exemplare des Stadium 5. 56
3.3.1 Stadium 5a : Kompakter Trophoblast 58
3.3.1.1. C 8020 58
3.3.1.2. C 8225 58
3.3.1.3. C 8155 58
3.3.1.4. Zusammenfassung des Stadium 5a 58
3.3.2. Stadium 5b: Lakunen im Trophoblast 60
3.3.2.1. C 8215 60
3.3.2.2. C 8171 60
3.3.2.3. C 8004 60
3.3.2.4. Zusammenfassung des Stadium 5b 62
3.3.3. Stadium 5c: Kommunizierende Lakunen. 62
3.3.3.1. Davies-Harding-Ovum. 62
3.3.3.2. C 7699 62
3.3.3.3. Miller-Embryo. 64
3.3.3.4. Embryo Dible-West. 64
3.3.3.5. C 7700 64
3.3.3.6. C 7950, C 8558, C 8330 66
3.3.3.7. Zusammenfassung des Stadium 5c: Maximale Ausdehnung des PDS und Orientierung der Keimscheibe 66
3.4. Exemplare des Stadium 6. 68
3.4.1. C 9250 70
3.4.2. C 8905 70
3.4.3. C 8672 70
3.4.4. C 6900 72
3.4.5. Torpin 72
3.4.6. C 7801 72
3.4.7. Yale 74
3.4.8. Ei EB. 74
3.4.9. Edwards-Jones-Brewer 76
3.4.10. Zusammenfassung des Stadium 6 : Entstehung der axialen Keimscheibe und Bildung von extraembryonalem Mesoblast. 76

3.5. Die Umwandlung vom Primären Dottersack (PDS) zum Sekundären Dottersack (SDS) 79
3.5.1. Dottersackbildung durch Proliferation von embryonalem Entoderm an mesodermaler Matrix (CORNING, STIEVE, GERARD) 79
3.5.2. SDS-Bildung durch Dehiszenz des embryonalen Entoderms: "Spaltdottersack", (STRAUSS, STARCK) 81
3.5.3. Kollaps des PDS und Restitution des SDS (HERTIG, LUCKETT) 83
3.6. Exemplare des Stadium 7. 87
3.6.1. C 7802 88
3.7. Exemplare des Stadium 8. 88
3.7.1. Jones-Brewer I 90
3.7.2. C 8671 90
3.8. Exemplare des Stadium 9. 92
3.8.1. C 1878 92
3.8.2. Keimscheibenlordose und Dottersack-Kollaps 94
3.9. Dottersackstiel. 95
3.10. Die weitere Entwicklung von Chorion, Mesoblast und Mesoderm 96
3.11. Die weitere Entwicklung von Dottersack und Entoderm. 98
3.12. Die Phasen der Dottersackentwicklung unter funktionellen Aspekten. 100

4. A m n i o n 104
4.1. Amniogeneseformen. 104
4.2. Theorien über die Amniogenese beim Menschen. 107
4.2.1 Amniogenese nach LUCKETT ('75) 107
4.2.2 Amniogenese nach HERTIG ('45, '68) 109
4.3. Exemplare des Stadium 5. 111
4.3.1. Stadium 5a : Kompakter Trophoblast 111
4.3.1.1. C 8020 111
4.3.1.2. C 8225 111
4.3.1.3. C 8155 112
4.3.2. Stadium 5b : Lakunen im Trophoblast. 112
4.3.2.1. C 8171 112

4.3.2.2. C 8004. 112
4.3.3. Stadium 5c : Kommunizierende Lakunen. 113
4.3.3.1. Davies-Harding-Ovum 113
4.3.3.2. C 7699. 113
4.3.3.3. Miller-Embryo 113
4.3.3.4. Embryo Dible-West 114
4.3.3.5. C 7700. 114
4.3.4. Zusammenfassung und Diskussion des Stadium 5. 114
4.4. Exemplare des Stadium 6 117
4.4.1. C 9250. 117
4.4.2. C 8905. 118
4.4.3. C 6900. 118
4.4.4. Torpin. 118
4.4.5. C 7801. 118
4.4.6. Yale. 119
4.4.7. Edwards-Jones-Brewer. 119
4.4.8. Zusammenfassung des Stadium 6 119
4.5. Exemplar für das Stadium 7 : C 7802 120
4.6. Exemplar für das Stadium 8 : C 5960 121
4.7. Exemplar für das Stadium 9 : Da 1 121
4.8. Amnionstrang. 123
4.9. Amnionhöhlenbildung und Amnionsekretion 125
4.10. Weitere Entwicklung von Amnion und Ektoderm 128

5. A l l a n t o i s u n d H a f t s t i e l 130
5.1. Übersicht über die Entwicklung von Allantois und Haftstiel 130
5.2. Phylogenetische Aspekte der Entwicklung von Allantois und Haftstiel 132
5.3. Weitere Entwicklung von Allantois und Haftstiel . . .139

6. Z u s a m m e n f a s s e n d e B e t r a c h t u n g d e r m e n s c h l i c h e n B l a s t o g e n e s e 140
6.1 Der Ursprung der extraembryonalen Strukturen. 140

6.2 Die zeitliche Gliederung der menschlichen Blastogenese 143

6.3 Morphogenetische Charakteristika der frühembryonalen Höhlen 147

7. Z u s a m m e n f a s s u n g. 153

8. L i t e r a t u r. 155

1. Einleitung

Die frühe Embryonalentwicklung des Menschen ist, wie die der Säuger allgemein, charakterisiert durch die Bildung extraembryonaler Höhlen ("Blastogenese", MAZANEC '59). Diese Höhlen bilden die Umgebung, in der sich der eigentliche Embryonalkörper entwickelt. Die Blastozystenhöhle entsteht schon in der ersten Woche nach der Befruchtung. Aus ihr gehen in der zweiten Woche Amnion, Dottersack und Chorionhöhle hervor. In der dritten Woche entwickelt sich die Allantois.
Die Vorstellungen über diese Vorgänge, die in den zeitgenössischen Lehrbüchern der Embryologie (STARCK '75, HAMILTON et al. '76, LANGMANN '80, MOORE '80) vertreten werden, gehen zurück auf die Befunde an einigen wenigen menschlichen Embryonen. So liegen im Stadium der Entwicklung der Blastozystenhöhle nur zwei und für die Entstehung von Amnion, Dottersack und Chorionhöhle nur sechs menschliche Exemplare in vollständiger Schnittserie vor. In der Erstbeschreibung dieser Embryonen (HERTIG und ROCK '45, '49, HERTIG et al. '54, HERTIG et al. '56) wurde die Auffassung vertreten, daß Amnion, Dottersack und extraembryonales Mesoderm Derivate des Trophoblasten seien. Mit dieser allein auf histologischen Befunden beruhenden Ansicht lehnten sich die Autoren an die Arbeit von HEUSER und STREETER ('41) über den Rhesusaffen an. Sie vertraten damit eine Auffassung, die zu den Verhältnissen bei den übrigen Säugern im Gegensatz steht. Die gegenwärtigen Lehrbücher der Embryologie folgen dieser Darstellung und stellen sie als gesichertes Wissen dar.
O'RAHILLY ('73) zog im Rahmen seiner Stadieneinteilung der

ersten drei Entwicklungswochen die Grenze zwischen Beurteilung und Befund wieder deutlicher und hob kontroverse Anschauungen hervor. LUCKETT ('75, '78) äußerte schließlich nach einer Revision der jüngeren Exemplare der Carnegie-Sammlung begründete Zweifel an den erwähnten Vorstellungen. Nach seiner Meinung stammen Amnion, Dottersack und extraembryonales Mesoderm nicht vom Trophoblast, sondern vom Embryoblast ab.

In der experimentellen Embryologie der letzten Jahre gelang es, vorwiegend bei der Maus Aussagen über Ursprung und Differenzierung der frühembryonalen Zellarten und ihren Beitrag zu den extraembryonalen Höhlen zu machen, deren Beweiskraft Histologie und Morphologie für diese Art der Fragestellung nicht erreichen kann (ROSSANT und PAPPAIOANNOU '77). Die Humanembryologie arbeitete zwar bisher prinzipiell nur beschreibend, aber inzwischen wurde die Technik der in-vitro-Befruchtung und Blastozystentransplantation aus der tierexperimentellen Embryologie im humanmedizinischen Bereich zur Behandlung bestimmter Formen der Infertilität erfolgreich übertragen. Die Reaktionen darauf sind nicht nur die Frankenstein-Visionen der Tagespresse (Schwäbisches Tagblatt, 28.9.1982), sondern ernsthafte Befürchtungen, daß die bisher bestehende Grenze zwischen menschlicher und experimenteller Embryologie möglicherweise unreflektiert überschritten wird. Trotz der technischen Möglichkeiten ist für die Humanembryologie nach wie vor aus ethischen Gründen ein experimenteller Ansatz ausgeschlossen. Bei Fragestellungen, bei denen ein experimenteller Ansatz prinzipiell geeigneter ist als eine deskriptive Untersuchung (siehe z.B. Abschnitt 2.4) ergibt sich für das wissenschaftliche Vorgehen als Methode der Wahl die vergleichende Betrachtung von deskriptiven Befunden am Menschen und experimentellen Befunden am Tier. Auch O'RAHILLY ('73) hat in diesem Sinne die menschliche Frühentwicklung dargestellt.

Die Blastogenese verläuft innerhalb der Säugerfamilien artspezifisch. Seit langem wurden Versuche unternommen, die Blastogeneseformen phylogenetisch zu ordnen und Rückschlüsse auf ihre Evolution zu ziehen (HILL '32; MOSSMAN '37; STARCK '56a, '56b, '59, '75; LUCKETT '74). Vor allem an der Entwicklung der Allantois wird deutlich, daß sich kaum ein Verständnis für diese

beim Menschen rudimentäre Struktur entwickeln läßt, wenn man nicht ihre Ausprägung bei anderen Säugerarten mitberücksichtigt. Wegen der ausgeprägten Artspezifität ist die Homologisierung der frühembryonalen Höhlen innerhalb des Tierreiches und beim Menschen problematisch. Die Schwierigkeiten werden verstärkt dadurch, daß für die frühe Entwicklung der Säuger nach wie vor noch keine angemessene Auseinandersetzung mit der Keimblattlehre gelungen ist.

Die Beschreibung der frühen Stadien beim Menschen bezieht sich überwiegend auf Exemplare aus der Carnegie-Collection. Durch die Arbeiten von STREETER ('42, '45, '48, '51), HEUSER und CORNER ('57) und O'RAHILLY ('73) wurde eine Einteilung der menschlichen Embryonalentwicklung während der ersten acht Wochen in 23 Stadien eingeführt, die heute allgemein "..as a kind of Bureau of Standards" (O'RAHILLY '79) für die Embryologie der Primaten anerkannt wird. Einen Überblick über die Carnegie-Stadien bis zum Ende der dritten Entwicklungswoche gibt die Tab. 1.

Die Bedeutung der frühembryonalen Höhlen wird deutlich, wenn man die gesamte vorgeburtliche Entwicklung betrachtet. Die vorgeburtliche Entwicklung wird üblicherweise in die embryonale Periode (1. - 8. Woche) und die fetale Periode (3. - 9. Monat) unterteilt (O'RAHILLY '79). Die Entstehung der frühembryonalen Höhlen (Blastogenese) steht am Anfang der embryonalen Periode. Am Ende der Fetalperiode läßt der neugeborene Mensch mit der Geburt schließlich einen ersten "Leichnam" zurück: Plazenta, Nabelschnur und Eihäute. Seine Geburt ist unter diesem Gesichtspunkt der Abschluß und die Vollendung eines Abgliederungsprozesses vom mütterlichen Organismus und von seinen selbstgebildeten Hüllenorganen. Die ersten Schritte dieser Abgliederung finden aber schon während der Blastogenese in den ersten drei Wochen statt. Jeder dieser Schritte hat durch den speziellen Modus der Höhlenbildung von Amnion, Chorion und Dottersack einen eigenen Charakter. Die Amnionhöhle bildet sich durch Dehiszenz im dorsalen Embryonalknoten. Der Dottersack entsteht durch Proliferation von extraembryonalem Entoderm. Die Chorionhöhle entwickelt sich aus der Blastozystenhöhle durch Konfluenz innerhalb des extraembryonalen Retikulums. Bei der Embryonal-

Stadium		Beginn nach Tagen	Entwicklungsvorgänge
1	Zygote		Befruchtung und erste Teilung
2	Morula	1 - 1,5	fortschreitende Teilung Differenzierung in äußere und innere Zellen
3	freie Blastozyste	4 - 4,5	Sekretion der Trophoblastzellen - Bildung interzellulärer Spalträume - Konfluenz zu einer Blastozystenhöhle Trennung von der Zona pellucida
4	angeheftete Blastozyste	5,5 - 6	Anheftung und Implantationskollaps
5	implantierende Blastozyste	7	Implantation
	5 a		Differenzierung in Zytotrophoblast und Synzytiotrophoblast Proliferation von extraembryonalem Entoderm - Bildung des Primären Dottersackes (PDS) - Bildung von entodermalem Retikulum Entstehung der Amnionhöhle
	5 b	9	Bildung von Trophoblastlakunen
	5 c	11	Zirkulation der Trophoblastlakunen
6	axiale Keimscheibe in der zweikammerigen Embryonalanlage	13	Proliferation von extraembryonalem Mesoblast - Bildung der Chorionhöhle - Bildung von Chorionzotten Umwandlung des Primären Dottersackes in den Sekundären Dottersack (SDS) Bildung des Primitivstreifens - Bildung von embryonalem Mesoderm
7		15	Bildung des Kopffortsatzes Bildung eines Allantoisdivertikels Entwicklung des Haftstiels Blut- und Gefäßbildung
8		17	Bildung von Primitivgrube, Chordakanal und Canalis neurentericus
9	"embryo proper"	19	Bildung der Neuralfalten Bildung der Somiten 1 - 3 Beginn der Abfaltung vom Dottersack zur Embryonalkörperbildung

Tab. 1

Stadien der menschlichen Embryonalentwicklung bis zur dritten Woche nach der Carnegie-Klassifizierung (O' RAHILLY '73)
Aus der Obersicht über die zeitliche Gliederung der Blastogenese (siehe Abschnitt 6.3) ergibt sich eine Zusammenfassung in "Wochen": 1. "Woche" - Stadium 1-4; 2. Woche - Stadium 5a-c; 3. Woche - Stadium 6-8; 4. Woche - Stadium 9 ff.

körperbildung wird von jeder Höhle ein kleiner Anteil in den Embryo integriert.
Während die vorgeburtliche Entwicklung der inneren Organsysteme und der äußeren Körperform die Voraussetzungen für die nachgeburtliche selbstständige Entwicklung schaffen, bildet die Blastogenese die Voraussetzungen für die vorgeburtliche Entwicklung.
Die "Nachgeburt" hatte schon in der Frühgeschichte der Menschheit in unterschiedlichen Kulturen ehrfürchtiges Interesse erregt. Ihre Zugehörigkeit zur Mutter oder zum Kind war unklar und geheimnisvoll. Am Anfang der Einleitung zu ihrer umfassenden Arbeit "The Human Placenta" erwähnen BOYD und HAMILTON ('70) einige Interpretationen historischer Texte, die Plazenta, Eihäute und Nabelschnur als den Sitz des geistig-seelischen Wesens des Menschen darstellen. So deutet FRAZER ('23) im Alten Testament das "Bündel des Lebendigen" (1. Samuel 25, Vers 29) als geschützte Wohnstätte und Träger des geistigen Wesens des Menschen und bezieht diese Aussage auf die Plazenta. MURRAY ('30) konnte diese Vermutung durch alte ägyptische Überlieferungen unterstützen. Die Plazenta des Pharaos wurde entweder physisch oder in Form eines entsprechend gestalteten repräsentativen Gegenstandes in Sicherheit verwahrt und galt als Träger seiner Gesundheit und seines Schicksals. Die Plazenta wurde in einzelnen Fällen nach dem Tode des Pharaos sogar in einer eigenen Pyramide bestattet! MURRAY ('30) und BOYD und HAMILTON ('70, ihre Fig. 1) weisen auf einige Darstellungen, in denen die königliche Plazenta als Standarte vor dem Pharao getragen wird und als sein weiser Ratgeber gilt.
In den volkstümlichen Gebräuchen verschiedener Kulturen haben sich bis in dieses Jahrhundert Vorstellungen und Rituale erhalten, die den Embryonalhüllen schicksalsbestimmende Bedeutung für das gesamte Leben des Menschen geben (LONG '63). In Island wird die Plazenta als der Sitz des "Schutzengels" des Neugeborenen angesehen und darf darum nicht verbrannt werden. Ganz im Gegensatz dazu wird die Plazenta bei den Indianern vom Copper River und den Negritos in Luzon öffentlich verbrannt, damit sich keine Dämonen ihrer bemächtigen und das Kind schädigen können. Im alten China, aber auch in Spanien wurde unter

allen Umständen verhindert, daß die Plazenta von irgendwelchen Tieren gefressen wurde, denn man ging davon aus, daß dem Neugeborenen dann deren schlechte Eigenschaften übertragen würden. Bei den Kwakiutl Indianern in Britisch Columbia wird allerdings noch heute die Plazenta von männlichen Neugeborenen so ausgelegt, daß sie von Raben gefressen wird und deren prophetische Gabe auf die Knaben übergeht.

> "Speculation regarding the meanings and mechanisms of "Birth, Copulation, and Death" has intrigued not only philosophers and priests, scientists, poets, and artists, but all Mankind.....Whether we are nearer understanding these mysteries is controversial metaphysics which concerns us greatly, but not here. Whether we are nearer understanding the mechanisms of these things surely demands the reply that we are, but not much" (LONG '63, S. 233).

In der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts wurde vorwiegend deskriptiv morphologisch über die Embryonalhüllen geforscht. Mit der Einführung der Elektronenmikroskopie und neuer in-vitro-Kultivierungsmethoden entwickelte sich auch zunehmend eine funktionelle Betrachtung.

> "Die Eihüllen dürfen nicht nur als passive Schutzhüllen gedeutet werden, sie haben lebenswichtige Leistungen zu vollbringen und müssen als extrakorporale Embryonalorgane aufgefaßt werden." (STARCK '75, S. 187).

An dieser Auffassung wird deutlich, daß um die Bedeutung der extraembryonalen Gebilde nach wie vor gerungen wird und ein detailliertes funktionelles Verständnis erst in Ansätzen besteht.

In der vorliegenden Arbeit sollen neue Befunde der experimentellen Embryologie, die wesentlichen Originalbeschreibungen menschlicher Embryonen, deren Revision von LUCKETT und übergreifende embryologische Arbeiten zum Thema zusammengestellt werden.
Auf Grund dieser Befunde wird dann
- die Frage nach der Abstammung der frühembryonalen Höhlen von Trophoblast oder Embryoblast erörtert,

- die Entwicklung der einzelnen Höhlen unter funktionellen Gesichtspunkten zusammengefaßt,
- die zeitliche Gliederung der menschlichen Blastogenese dargestellt.

2. Blastozyste

2.1 Übersicht über die Blastozystenentwicklung

> "All Eutherian mammals are fundamentally alike in their manner of cleavage and blastocyst formation and even the Marsupialia follow practically the same course" (MOSSMAN '37, S. 176).

Die Phase von der Befruchtung der Eizelle (Zygote) bis zur Vollendung der ersten Furchungsteilung gilt nach der Carnegie-Klassifizierung beim Menschen als Stadium 1 (O'RAHILLY '73; siehe Tab. 1).
Mit der Entstehung der ersten Blastomeren beginnt das Stadium 2. Durch Teilung entsteht eine mehrzellige, kugelige Morula, wobei von einer "Morula" (lat" morus= Maulbeere) eigentlich erst vom 8-Zellenstadium an gesprochen werden kann. O'RAHILLY ('73) schlägt für alle Exemplare dieses Stadiums den Terminus "Schizolig" (gr.: schizo=teilen, oligos=wenige) vor, um einen aus der Embryologie der Holoblastier stammenden Begriff zu umgehen. BLECHSCHMIDT ('74) spricht aus gleichem Grunde vom "Blastomerenei".

Im Stadium 3 entsteht aus interzellulären Spalträumen eine Furchungshöhle. Die Morula wird zur Blastozyste.
Bis in die Mitte unseres Jahrhunderts war die Existenz der typischen Säugerblastozyste beim Menschen umstritten. Aus Mangel an menschlichen Exemplaren dieses Stadiums meinte z. B. GROSSER ('44), daß sich die menschliche Entwicklungsgeschichte von der der Tiere gerade in diesem Punkte unterscheide und der Mensch in seiner Entwicklung kein Blastozystenstadium durchlaufe, sondern der zentrale Hohlraum der Blastozystenhöhle von Anfang an mit "Morulamesoderm" gefüllt sei. Die gleiche Auffassung vertrat damals noch CLARA ('43).
In der Zeit von 1938 bis 1952 gelang es den amerikanischen Forschern A.T. HERTIG und J. ROCK durch die systematische Untersuchung von aus klinischen Gründen exstirpierten Uteri Embryonen aus den ersten zwei Entwicklungswochen zu finden und für die Untersuchung qualitativ hochwertig aufzuarbeiten. Vorwiegend auf ihren Exemplaren beruhen die heute

vertretenen Anschauungen über die frühe Embryonalentwicklung des Menschen. Sie konnten nachweisen, daß MOSSMANNs Aussage über die Ähnlichkeit aller Blastozystenbildungen auch für den Menschen zutrifft.

Bei Holoblastiern (einschließlich der Amphibien) entwickelt sich der Embryonalkörper aus der gesamten Blastula. Bei Meroblastiern (einschließlich der Säuger) wird nur ein Teil zum eigentlichen Embryo und der Rest zu den Geweben der fetalen Membranen. STARCK ('56a) will aus diesem Grunde den Begriff "Blastula" und "Blastocoel" für die Embryologie der Säuger nicht verwenden.

Bei den Säugern ergeben sich mit den Furchungsteilungen erste Differenzierungen der Blastomeren in innere und äussere Zellen, die der Höhlenbildung noch vorausgehen. Mit der histologischen Differenzierung zeigt sich morphologisch eine polare Gestaltung des embryonalen Organismus. Am Boden der entstehenden Blastozystenhöhle liegt innen eine Gruppe von großen undifferenzierten Zellen, über die sich ein Dach aus abgeflachten Zellen wölbt (Abb.1).

Die Zellart, die zuerst vorwiegend aus kubischen und schuppenartigen Epithelzellen die Außenwand der Blastozyste bildet, heißt "Trophoblast" = "Nährblatt" (zuerst bei HUBRECHT 1889). Die Trophoblastzellen treten zuerst mit mütterlichem Gewebe in Kontakt und stellen die für die weitere Ernährung des Embryos wesentliche Verbindung her. In den neueren Arbeiten aus der experimentellen Embryologie wird vom Trophoblasten vor der Implantation als "Trophektoderm" gesprochen (SHERMAN '77).

Nach vollständiger Ausbildung der "Blastozystenhöhle" (segmentation cavity, Furchungshöhle) liegt exzentrisch an der Innenwand ein von den Trophoblastzellen unterscheidbarer Zellhaufen, der "Embryonalknoten" (inner cell mass, Embryoblast) aus Embryoblastzellen (formative cells, embryonic cells). Aus dem Embryonalknoten gliedert sich dann als kleinerer Anteil das "primäre Entoderm" (Hypoblast) zur Blastozystenhöhle hin ab, während der größere Anteil zum "primären Ektoderm" (Epiblast, germ disc) wird. Epiblast

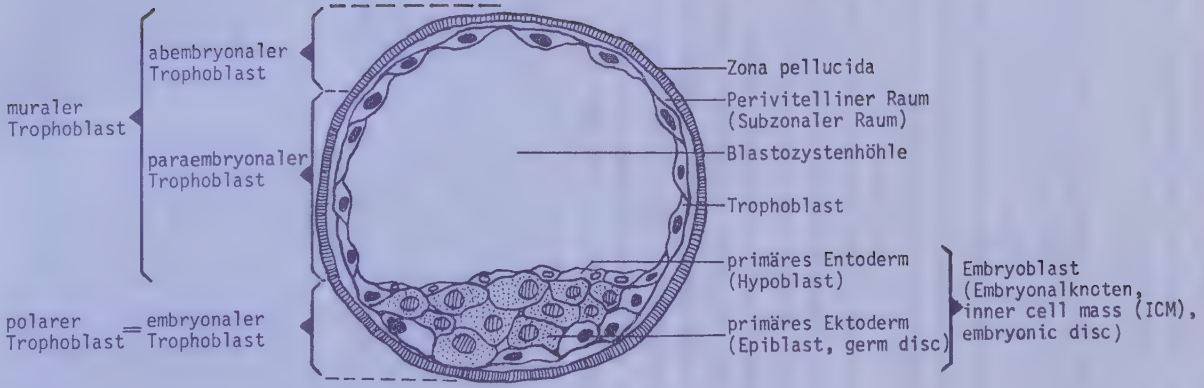


Abb. 1

Terminologie der freien Säugerblastozyste
(in Anlehnung an O'RAHILLY '73 und LUCKETT '74)

und Hypoblast bilden die "Keimscheibe" (embryonic disc, O'RAHILLY '73). (Zur Vermeidung terminologischer Konfusion im angelsächsischen und deutschen Schrifttum siehe Abb.1).

Die polygonalen Trophoblastzellen, die den Embryonalknoten bedecken und bald mehrschichtig werden, kann man als "polare Trophoblastzellen" (am embryonalen Pol) von den mesothelartigen "muralen Trophoblastzellen" (cavity wall trophoblast) der Blastozystenwand unterscheiden. LUCKETT ('74) differenziert außerdem vom "embryonic trophoblast" (polarer Trophoblast) und "abembryonic trophoblast" eine dazwischen liegende gürtelartige Zone von "paraembryonic trophoblast".

Bevor sich die Blastozyste nach ca. 5 1/2 Tagen anheftet und das Stadium 4 beginnt, verliert sie ihre Zona pellucida. Mit der Anheftung kollabiert die Blastozystenhöhle.

Das Stadium 5 ist als Stadium der Implantation gekennzeichnet durch überstürzte Differenzierung und Wachstum im Trophoblasten und durch die Umwandlung der zentralen Blastozystenhöhle in ein mehrkammeriges Höhlensystem.

2.2 Menschliche Blastozystenexemplare im Stadium 3

Nur zwei menschliche Blastozysten, die als nicht pathologisch gelten, liegen als Schnittserien vor (HERTIG et al. '54;C8794 und C8663).
Durch künstliche Befruchtung und in vitro Kultur gelangen u.a. SHETTLES ('60; 72 h- und 96 h - Stadium) und STEPTOE et al. ('71, Blastocyste 1 und 2) die Entwicklung menschlicher Blastozysten, von deren Verlauf Protokolle und Photos vorliegen. Seit der Einführung von "In Vitro Fertilisation" und "Embryo Transfer" werden gelegentlich auch zusätzliche Ova kultiviert, über die allerdings noch keine schriftlichen Veröffentlichungen vorliegen. (Siehe hierzu den Vortrag von A. LOPATA auf dem 9. Kongreß des ISDB 1981 in Basel : The Ultrastructure of Human Blastozysts developed in vitro.)
Zur Übersicht über die hier berücksichtigten Exemplare

Exemplar	Autor	Gewinnung	Alter	Zona pellucida	Perivitelliner Raum	Blastozysten-höhle	Zell-zahl	Embryoblast-zellen	Trophoblast-zellen
C 8794 Abb. 2	HERTIG et al. ' 54	Hysterektomie	96 h	vorhanden, nach Fix. defekt	kaum vorhanden	im Entstehen	58	5	53
C 8663 Abb. 3	HERTIG et al. ' 54	Hysterektomie	108 h	nicht vorhanden	nicht vorhanden	ausgeprägt	107	8	99 69 mural | 30 polar
32-Zellen Abb. 4	SHETTLES ' 60	Tubenspülung u. in vitro- Kultur	72 h	vorhanden	sehr ausgeprägt	im Entstehen	32	?	?
	SHETTLES ' 60	Tubenspülung u. in vitro- Kultur	96 h	vorhanden	sehr ausgeprägt	im Entstehen	?	?	?
Blast.1	STEPTOE et al. '71	Tubenspülung u. in vitro- Kultur	149 h	gedehnt	nicht vorhanden	Beginn nach 123 h, max. nach 147 h, ca. 3/4 der Blastozystengröße	112 Kerne	Embryonalknoten vorhanden, darin 16 Mitosen	?
Blast.2	STEPTOE et al. ' 71	Tubenspülung u. in vitro- Kultur	170 h	gedehnt	nicht vorhanden	Beginn nach 159 h, max. nach 170 h, unvollständig gedehnt	110 Kerne	Embryonalknoten vorhanden	?
Case 6	CROXATTO et al. '72	Uterusspülung	120 h oder mehr	gedehnt, nach Fixierung aufgelöst	nicht vorhanden	ausgeprägt	186	?	mehr als die Hälfte

Tab. 2
Menschliche Blastozysten im Stadium 3

siehe Tab. 2.

1.2.2.1 C 8794 ("58-Zellen-Blastozyste", HERTIG et al. '54, Abb. 2)

Die Blastozyste wurde gefunden durch Spülung eines frisch extirpierten Uterus. Ihre Kontur war oval, umhüllt mit einer dicken Zona pellucida. Während vor der Fixierung die Zona pellucida rund und intakt erschien, waren nach der Fixierung auf etwa einem Viertel der Oberfläche Defekte zu sehen, die in den Serienschnitten noch stärker in Erscheinung traten.

Neben einem (und einem nicht sicher identifizierten zweiten) Polkörperchen wurden auf den 11 Serienschnitten 53 Blastomeren als Trophoblastzellen und 5 Blastomeren als Embryoblastzellen beschrieben. Ihre Unterscheidung basierte vor allem auf Größe, Form, Lage und Kernbeschaffenheit. In der Literatur wird darum von diesem Exemplar als "58-Zellen-Blastozyste" gesprochen.
Eine primitive Blastozystenhöhle ("...little more than a series of coalescing intercellular spaces..", HERTIG et al. '54, S. 207), die die Embryoblastzellen umgibt, liegt exzentrisch und hat ihren größten Durchmesser auf den mittleren Schnitten der Serie.

1.2.2.2 C 8663 ("107-Zellen-Blastozyste", HERTIG et al. '54, Abb. 3)

Dieses Exemplar wurde ebenso wie C 8794 gefunden und aufgearbeitet. Es war oval, ohne Zona pellucida und eine Blastozystenhöhle war schon im unfixierten Zustand als durchsichtiger Raum zu erkennen. Aus 15 Serienschnitten wurden 30 polare Trophoblastzellen, 69 murale Trophoblastzellen und 8 Embryoblastzellen identifiziert. Die Embryoblastzellen sind größer als die Trophoblastzellen und bilden gemeinsam eine knospenartige Zellgruppe, die an einem Pol Bestandteil der Blastozystenwand ist. Zwei der Embryoblastzellen ragen mit einem Teil ihrer Oberfläche in die Blastozystenhöhle, während fünf weitere mosaikartig die Außenseite der Blastozyste mitbilden. In ihrem Zytoplasma sind Vakuolen, teilweise leer, teilweise mit homogenem eosinophilen Material gefüllt, zu finden.
Die Trophoblastzellen der Wand (muraler Typ) sind unregelmäßig in Größe und Form, entsprechend ihrer Lage und Funktion. Sie erscheinen durch die fortschreitende Ansammlung von Flüssigkeit in der Blastozystenhöhle gedehnt. Gelegentlich sind auch in ihrem Zytoplasma Vakuolen zu sehen, die als Ursprung bzw. Beitrag zur Flüssigkeit in der Blastozystenhöhle betrachtet werden können. Kleine, wolkige Protoplasmastrukturen, die zum Teil Flüssigkeit umschließen und in der Blastozystenhöhle in Wandnähe zu sehen sind, sprechen ebenfalls für einen intrazellulären Ursprung der

Blastozystenflüssigkeit.
Die polaren Trophoblastzellen bilden am embryonalen Pol eher einen unregelmäßigen Kranz um den Embryonalknoten als daß sie ihn bedecken. Gegenüber den muralen Trophoblastzellen erscheinen sie weniger differenziert (HERTIG '68).
Die Schwierigkeit einer rein histologischen Beurteilung der Differenzierung zeigt sich hier deutlich an den primären Entodermzellen. HERTIG (in HERTIG et al. '54, S. 209) meint erst: "Four of the polar Trophoblast cells ventral and lateral to the formative cells ... may actually be of primitive endodermal type". Er differenziert allerdings später (HERTIG '68, S. 27) die Embryoblastzellen des gleichen Exemplars in: "obvious primitive, vacuolated ectoderm (epiblast), flattened primitive endoderm and a large indifferent cell, presumably a (primordial) germ cell".
Deutlich ist in diesem Stadium jedenfalls, daß an der der Blastozystenhöhle zugewandten Seite des Embryonalknotens abgeflachte und im Vergleich zu den primären Ektodermzellen differenziertere Zellen zu finden sind, die als erste primäre Entodermzellen gelten. Über ihre Entstehung kann allein aus der Histologie keine zuverlässige Aussage gemacht werden.

2.2.3 SHETTLES ('60, Abb. 4)

Bei den von SHETTLES ('60) beschriebenen Morula- und Blastozystenstadien handelt es sich um in homologem Blutserum mit Spermien inkubierte Tubeneier. Nach 72h findet sich ein ca. 32-Zellenstadium mit entstehender Blastozystenhöhle. Bei dieser als auch bei einer 96 h alten Blastozyste fällt auf, daß die Zona pellucida den Blastomeren nicht eng anliegt und der Blastomerenverband exzentrisch an der Zona-pellucida-Innenfläche haftet, so daß ein deutlicher perivitelliner Raum ("subzonal space") entsteht.

2.2.4 STEPTOE et al. ('72)

STEPTOE et al. ('71) beschrieben ebenfalls die in vitro Entwicklung von 2 voll ausgebildeten Blastozysten. Bei Blastozyste 1 erschienen die ersten Höhlungsanzeichen nach 123 h. Während 11 h später noch Membranen die sich vergrößernde Blastozystenhöhle durchzogen, war diese nach 147 h maximal gedehnt und klar bis auf ein kleines Vesikel. Unmittelbar auf dem einschichtigen Trophoblasten lag eine dünne, gedehnte Zona pellucida. Die Blastozystenhöhle nahm 3/4 oder mehr des ganzen Embryos ein. Nach histologischer Aufarbeitung ergaben sich 112 Zellkerne, davon mindestens 16 in Mitose.
Die Blastozyste 2 zeigte nach 159 h erste Höhlungen. Die die Höhle durchziehenden Membranen waren stärker und blieben für weitere 12 h bestehen. Einige Trophoblastzellen hatten vermutlich nicht ihre Vesikel in die Blastozystenhöhle ent-

Abb. 2

C 8794 ("58- Zellen- Blastozyste",
HERTIG et al. '54, Fig.18)

Bei diesem jüngsten menschlichen Blastozystenexemplar (ca.96 h) finden sich multiple interzelluläre Spalträume, die an einem Pol beginnen zusammenzufließen. Unter einem Rest der Zona pellucida liegen im perivitellinem Raum Reste der Polkörperchen.

0,1 mm

Abb. 3

C 8663 ("107- Zellen- Blastozyste",
HERTIG et al. '54, Fig.29)

Bei diesem ca. 107 h alten Exemplar ist die Zona pellucida schon aufgelöst und die für die Säuger charakteristische Struktur der freien Blastozyste mit einer zentralen Blastozystenhöhle und einem lokalisierten Embryonalknoten an einem Pol entstanden. Die Zellgrenzen sind nicht deutlich erkennbar und eine eindeutige Differenzierung von Embryoblastzellen und Trophoblastzellen am embryonalen Pol ist nicht möglich.

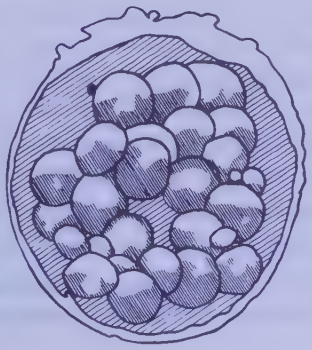
0,1 mm

Abb. 4

Blastozyste in vitro nach 72 h
(SHETTLES '60)

In diesem Auflichtpräparat ist die Zona pellucida vollständig erhalten und läßt einen ausgedehnten perivitellinen Raum entstehen. Im Zentrum sind die ersten Spalträume der Blastozystenhöhle zu erkennen.

(Abb. nach HAMILTON, BOYD und MOSSMANN '76, Fig. 30 / ohne Größenangabe)



leeren können. Die gedehnte Zona pellucida wurde hier von kleinen Trophoblastfortsätzen durchdrungen vergleichbar denen, die BLANDAU ('49) beim Meerschweinchen fand. 110 Zellkerne wurden gezählt.
Bei beiden Exemplaren blieb die Zona pellucida intakt. EDWARDS ('72) vermutet, daß Teilung und Entwicklung langsamer als in vivo abliefen. Bei beiden konnten in Trophoblastzellen große Bereiche mit Flüssigkeitsvesikeln "or counterparts of the vesicles" (EDWARDS '72) gefunden werden.

2.2.5 CROXATTO et al. ('72; 186-Zellen Blastozyste (Case 6)

CROXATTO et al. ('72) konnten eine Blastozyste durch Spülung des Uterus via Cervikalkanal gewinnen, die 5 Tage oder etwas älter sein soll. Sie war im Gegensatz zu anderen ebenso gewonnenen Morulae völlig rund und mindestens doppelt so groß wie die 107-Zellen-Blastozyste.
Die Zona pellucida war in vivo nur 14 µm dünn und lag der Blastozyste eng an. Während der Fixierung und Färbung löste sie sich allerdings auf. Aus einem zusammengesetzten Photo des gefärbten Präparates ergaben sich 186 Zellkerne. Davon hatten mehr als die Hälfte der Zellen Kerne mit grober Chromatinstruktur, während der Rest kleinere Kerne mit dichterem und homogenem Material zeigte. Das Zytoplasma war meist schwach gefärbt und die Zellgrenzen konnten nicht eindeutig ausgemacht werden. Mitosen waren selten. Zwei oder vielleicht sogar drei Zellarten waren histologisch zu unterscheiden.

2.3 Zur Zona pellucida

Die Zona pellucida ist möglicherweise keine eigene Struktur des Embryos, sondern eine "Mitgift" der Mutter, die ihre Bedeutung für die Eizelle bei der Tubenwanderungen, Befruchtung und Implantation hat. Erste Anzeichen ihrer Entstehung finden sich im Stadium der primären Oozyte noch vor dem Follikelsprung als multiple Ablagerungen von extrazellulärem Material zwischen den mütterlichen Follikelepithelzellen und der Oozyte. Wahrscheinlich induziert die Oozyte in den Follikelzellen diese Synthese, die bis zur Entwicklung einen durchsichtigen Membran von unterschiedlicher Dicke entsprechend ihrem Dehnungszustand (ca. 14 - 25 µm) führt.

Vom Stadium des Tertiärfollikels an zeigt die Zona eine Schichtung, wobei den zentralen Anteil vorwiegend Glykopro-

teine (mit sehr unterschiedlichem Proteinanteil bei den verschiedenen untersuchten Spezies) bilden, der lichtmikroskopisch homogen und dichter erscheint als der periphere Anteil, der Mucopolysacharide enthält und im Lichtmikroskop granuliert ist (STEGNER und WARTENBERG '61, JEANLOZ '71). Diese äußere Schicht zeigt im Elektronen-Mikroskop beim Kaninchen Perforationen unterschiedlicher Größe und Form (DICKMANN '65), die auf plasmatische Fortsätze der Follikelepithelzellen bzw. Corona-radiata-Zellen zurückzuführen sind und bis zur Ausreifung der Oozyte möglicherweise eine Ernährungsfunktion haben.
Bis nach der Ovulation liegt die Zona pellucida der Oozyte direkt an. Im Verlauf der Befruchtung schrumpft das Zytoplasma der Eizelle und es entsteht ein Zwischenraum zwischen Zona pellucida und Zellmembran, der perivitelline Raum. Darin liegen außerdem die Polkörperchen oder deren Überreste. Wie bei den erwähnten Blastozystenexemplaren zeigt auch bei anderen Spezies der perivitelline Raum unterschiedliche Ausdehnung während der Entwicklung (Macaca mul.: LEWIS und HARTMANN '33; Kaninchen: GREGORY '30), wobei es sich u.U. um Artefakte handeln kann.
BLANDAU ('72) deutet diese Erscheinung, die häufig bei durch Spülung gewonnenen Blastozysten zu finden ist, als Kollaps des Trophoblasten, der den Verhältnissen in vivo nicht entspricht. Werden solche kollabierten Blastozysten wieder in vitro kultiviert, so dehnt sich ohne Ausnahme der Trophoblast wieder so weit aus, daß er von innen der Zona pellucida anliegt.

2.4 Differenzierung von Embryoblast und Trophoblast

> "Differentiation is the central unsolved mystery of development,....." MC LAREN ('72; S.4)

Die Vorstellungen über die erste Differenzierung beim Säugerembryo mit der Entwicklung von Trophoblast und Embryoblast sind in der Geschichte der Embryologie immer schon ein zentrales und kontroverses Thema gewesen. Während man

früher nur von deskriptiven Befunden an fixierten und geschnittenen Embryonen ausgehen konnte und von solchen statischen Bildern zu Vorstellungen über dynamische Prozesse kommen wollte, gelang es vor allem durch die Entwicklung der Technik von Blastomerenisolation und Blastozystentransplantation in den letzten drei Jahrzehnten, viele der Anschauungen, die auf deskriptiven Befunden beruhen, zu überprüfen, zu korrigieren und zu ergänzen. Es zeigte sich darüber hinaus, daß die Ergebnisse der Blastozystenforschung grundsätzliche Fragen der Determination und Differenzierung beantworten konnten (ROSSANT und PAPPAIOANNOU'77).

2.4.1 Deskriptive Untersuchungen

Vor der Einführung der Elektronenmikroskopie bezogen sich die ersten Differenzierungsbefunde in den klassischen Arbeiten der Säugerembryologie vorwiegend auf Größe, Anfärbbarkeit, Gestalt und Teilungsraten der Zellen.
So konnten HEUSER und STREETER ('29) bei Schweineembryonen und LEWIS und HARTMANN ('41) beim Rhesusaffen Exemplare mit ungeraden Zellzahlen finden und zeigen, daß die Teilung schon bald unsynchron verläuft, ein Modus, der für alle Säuger wahrscheinlich ist. GREGORY ('30) fand am Kaninchen - ebenso wie LEWIS und HARTMANN ('33) beim Rhesusaffen -, daß sich die größere von zwei Tochterzellen normalerweise zuerst teilt. HEUSER und STREETER ('29) beschrieben beim Hausschwein als erstes wahrnehmbares Zeichen einer Zelldifferenzierung eine schnellere Teilungsrate und geringere Größe für die Blastomeren, die sich zum Trophoblasten entwickeln sollen, schon vom 3-Zellen-Stadium an. Ab dem 16-Zellen-Stadium wurden dann histologisch erste Trophoblastzellen identifiziert, bei der Maus etwa im 30-Zellen-Stadium (THEILER '70), beim Kaninchen im 17-Zellen-Stadium (GREGORY '30), beim Pavian im 32-Zellen Stadium (HENDRICKX und KRAEMER '68).
Bei einem allerdings unter Umständen pathologischen 12-Zellen-Stadium des Menschen (C 8904, HERTIG et al. '54) wurde

die zentrale größere Blastomere - von den elf anderen umgeben - als mögliche Stammzelle für den Embryoblast angesehen.
Aus diesen lichtmikroskopischen Befunden entwickelten sich schon um die Jahrhundertwende gegensätzlichste Vorstellungen über die Entstehung der frühembryonalen Zellarten, über die ROSSANT und PAPPAIOANNOU ('77) einen Überblick geben.

Im EM-Bild unterscheiden sich die Trophoblastzellen vom Embryoblast durch vermehrte intrazelluläre Einschlüsse und Mikrovilli an ihrer Außenseite. Das primäre Entoderm zeigt darüberhinaus große Mengen von rER (ENDERS '71).
Diese Unterschiede sind noch deutlicher an den Zellverbindungen zu erkennen. Im EM konnten beim Kaninchen im muralen Trophoblast schon regelmäßig ausgeprägte Desmosomen gefunden werden, während im Epiblast nur deren primitive Vorstufen ausgebildet waren. Danach bildeten sich im primären Entoderm und erst dann im Epiblast (primäres Ektoderm) Desmosomen aus (ENDERS '71). Auf einen derartigen Unterschied im Differenzierungsgrad bei den frühembryonalen Zellarten hatten auch schon HEUSER und STREETER ('41) auf Grund ihrer lichtmikroskopischen Befunde an der 8-Tage alten Rhesusblastozyste hingewiesen.

2.4.2 Experimentelle Untersuchungen

Daß Embryoblast und Trophoblast auch zu unterschiedlichen Leistungen in der Lage sind, zeigt sich an ihrem Verhalten im Experiment. Dabei handelt es sich, soweit nicht anders angegeben, um Versuche mit der Maus.

- Isolierte Trophoblastzellen von 3 1/2 Tage alten Mäuseblastozysten sind in der Lage, im pseudograviden Uterus eine Deciduareaktion zu induzieren, während isolierte Embryoblastzellen dazu nicht in der Lage sind (GARDNER '71, '72a).
- Während voneinander isolierte Embryonalknotenzellen deutlich die Tendenz zum erneuten Zusammenschluß zeigen, bleiben isolierte Trophoblastzellen voneinander getrennt (ibid.).

- Werden Embryonalknotenzellen in die Höhle einer fremden Blastozyste injeziert, so integrieren sie sich in den Embryonalknoten und bilden einen Teil des Embryonalkörpers.
- Transplantierte Trophoblastzellen können dagegen zwar zu allen Trophoblastderivaten beitragen, sich aber nicht mit dem Embryoblast des Wirtes verbinden und dessen Derivate bilden. Sie erscheinen früher als die Embryonalknotenzellen determiniert.
- Auch histochemisch (z.B. in unterschiedlicher Aktivität der Sauren Phosphatase, DENKER '71) und physiologisch (z.B. in Bezug auf die Synthese von verschiedenen Esterase-Isoenzymen; SHERMAN '72) zeigen Trophoblast und Embryoblast unterschiedliches Verhalten.

Die Trophoblastzellen erscheinen durch ihre Entwicklung von junctional complexes, ihre Fähigkeit zur Sekretion (siehe 2.5.), zur Induktion der Deciduareaktion und zur Synthese einer spezifischen Esterase weiter ausdifferenziert als die Embryonalknotenzellen, die in einem primitiven Stadium verweilen und den relativ undifferenzierten Zellen der Morula ähnlich sind (GARDNER '71).Embryonalknotenzellen haben dagegen eine höhere Mitoserate.

2.4.3 Theorien zur Determination von Embryoblast und Trophoblast

Das Problem der Determination von Trophoblast und Embryoblast ist das Ziel vieler Vermutungen und Experimente gewesen. Dabei haben sich zwei Theorien herauskristallisiert, die abwechselnd die Gunst und die Kritik der Autoren auf sich zogen. Während SEIDEL ('69) und DENKER ('76, '81) einen Überblick über die Diskussion vom Standpunkt der "klassischen" Präformationstheorie (Verteilung des polar organisierten Zytoplasmas der Zygote, "segregation theory") geben, stellen HERBERT und GRAHAM ('74), GARDNER und ROSSANT ('76) und ROSSANT und PAPPAIOANNOU ('77) die Diskussion vom Standpunkt der "Inside-Outside-Theorie"("epigenetic theory") dar.

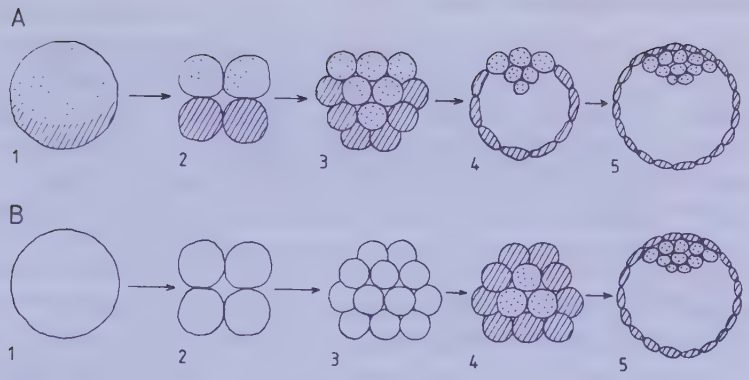


Abb. 5

A Präformationstheorie

Die Determination von Trophoblast und Embryoblast geht zurück auf Faktoren, die in der Zygote polar angeordnet sind (A 1) und durch Furchungsteilung auf die Blastomeren unterschiedlich verteilt werden (A 2). Die entstehende Morula zeigt dadurch eine Polarität (A 3). Der Embryonalknoten wird erst sekundär in die Blastozyste hineingenommen und vollständig vom Trophoblast umhüllt (A 4).

B Inside- Outside- Theorie

Bis zur Bildung der Morula sind alle Blastomeren gleichwertig (equipotent) (B 1-3). Die Verteilung in der Morula ist zufällig. Erst durch die Position im Morulaverband kommt eine Determination zustande: Die vollständig vom äußeren Milieu getrennten inneren Zellen werden Embryoblastzellen, während sich die Zellen der Oberfläche zu Trophoblastzellen entwickeln (B 4-5).

Präformationstheorie (Abb. 5 A)

Das Konzept, die Präformation von Embryoblast und Trophoblast bis zur Zygote zurückzuverfolgen, geht zurück auf VAN BENEDEN (1880), der für das Kaninchen beschrieb, daß aus der einen der ersten beiden Blastomeren Embryoblastzellen und aus der anderen Trophoblastzellen hervorgingen. Seine Befunde konnten allerdings nicht bestätigt werden und er konstatierte später, daß ihm ein sicherer Nachweis nicht gelungen sei.
HEUSER und STREETER ('29) nahmen für das Hausschwein an, daß die Vorläufer von Trophoblast und Embryoblast schon von den ersten Teilungen an getrennt seien. In ihrer Arbeit über den Rhesusaffen (HEUSER und STREETER '41, S.18) formulierten sie ihre Vorstellungen noch einmal prinzipiell.

> "In the process of segregation the daughter cells tend to come away with qualitatively different allotments of resultant cells and give evidence of differing from one another in the component materials".

Durch die Entwicklung der Technik der Blastomerenisolation beim Säuger konnte die Zytoplasmaverteilung bei den ersten Furchungen konkreter untersucht werden. TARKOWSKY ('59) und MULNARD ('65) zeigten bei der Maus, daß aus dem 2- und 4-Zellen-Stadium isolierte Blastomeren in der Lage waren, sich in Kultur zu Blastozysten zu entwickeln. Solche sogenannte 1/2- bzw. 1/4-Blastozysten waren allerdings nicht immer normal: Sie variierten von Trophoblastvesikeln (ohne Embryoblast) zu Blastozysten mit unterschiedlich großen, aber immer zum Trophoblasten relativ zu kleinen Embryoblasten bis zu einigen Morulastadien, die keine Tendenz zur Höhlenbildung zeigten. SEIDEL ('60) gelang es darüberhinaus beim Kaninchen, durch Implantation von isolierten Blastomeren des 2-bzw. 4-Zellen-Stadiums gesunde, normal gestaltete Jungtiere sich entwickeln zu lassen. Allerdings kamen auch hier nur ein Teil der Blastomeren zur vollständigen Ausbildung einer Keimscheibe bzw. Geburt eines Jungtieres.

SEIDEL und TARKOWSKY kommen nun unabhängig voneinander zu

der Annahme, daß die unterschiedliche Entwicklung der Blastomeren zustandekommt durch

1. die Existenz eines bilateral symmetrischen "Musters" im Zytoplasma des ungeteilten Ovums,
2. eine nicht determinierte Orientierung der ersten Furchungsebene (unabhängig von der Lage der Symmetrieebene),
3. und die daraus folgenden Unterschiede in der Verteilung des Zytoplasmamaterials auf die beiden Blastomeren (siehe auch MULNARD '65).

Die morphogenetisch aktiven Faktoren im Zytoplasma, die während der Furchung unterschiedlich verteilt werden, können dabei nach DENKER ('76) entweder zum Trophoblasten oder zum Embryoblasten determinieren.

Diese experimentelle Hypothese wurde unterstützt durch ältere histochemische Untersuchungen. A. DALCQ und MULNARD beschrieben in zahlreichen Arbeiten (Übersicht bei DENKER '76) für die Eier mehrerer Säugetierarten (Ratte, Maus, Kaninchen, Maulwurf, Meerschweinchen u.a.) eine Polarität (durch exzentrische Lage des Zellkerns) und bilaterale Symmetrie (durch Verteilung verschiedener Plasmakonstituenten) zur Polaritätsachse. Eine deutliche halbmondförmige Basophilie fand sich im Zytoplasma zwischen Kern und Membran im Bereich ihrer größten Nähe (Kernpol, "dorsaler Bezirk", MULNARD '65) beim Nachweis von RNS. Die gegenüberliegende Zone dagegen war reich an Lipoiden ("ventraler Bezirk"). Aus der "dorsalen" Struktur soll eher der Embryoblast, aus dem "ventralen" Zytoplasma mehr die Wandschicht des Trophoblasten hervorgehen.

Der Interpretation dieser histochemischen Befunde wurde häufig widersprochen (TARKOWSKY und WROBLEWSKA '67, HERBERT und GRAHAM '74). Neuere Studien - sogar aus derselben Schule (MULNARD '74) - konnten DALCQ's Beobachtungen allerdings auch nicht immer bestätigen. DENKER stellte in der Bromphenolblau-Färbung beim Kaninchen eine Polarität fest ('70), konnte sie mit der gleichen Methode aber bei Maus und Hamster nicht nachweisen ('71).

"Inside-Outside-Hypothese" (Abb. 5 B)

Die zweite zentrale Hypothese zur Embryoblast-Trophoblast-Determination sieht in der Zellanordnung der Morulablastomeren den determinierenden Faktor ("Inside-Outside-Hypothese"). Die Zellen, die im Verlaufe der Furchungsteilungen die Außenseite der Morula bilden, sollen sich zu Trophoblasten und die, die durch diese eingehüllt werden, zu Embryoblasten entwickeln.
Zu dieser Annahme hatten Experimente geführt, bei denen durch Veränderung der Position von markierten Blastomeren im Verlauf der Furchung die Determination beeinflußt wurde. MINTZ ('65) konnte durch Fusion genetisch unterschiedlicher Eier in 34% erwachsene furchtbare Tiere mit Mosaik erhalten. Die Fusion gelang auch bei frühen Blastozysten und sogar von 16 einzelnen Eiern zu einer einzigen Blastozyste, die sich in normaler Zeit entwickelte. Aus den obigen Befunden schloß MINTZ, daß keine Determination zu Embryoblast- oder Trophoblastzellen vorgelegen haben kann, da sonst eine räumliche Umorganisation der Blastomeren erforderlich geworden wäre, bis die determinierten Blastomeren eine entsprechende Position in der neu entstandenen Blastozyste eingenommen hätten. Bei allen Versuchen fiel eine deutliche, aber geringe Beweglichkeit der Blastomeren auf.
Mit weiteren Versuchen sprach sich auch TARKOWSKY ('65a) entgegen seiner früheren Auffassung gegen eine frühe Determination von Trophoblast und Embryoblast aus. Bei der Kultur von isolierten Blastomeren aus dem 8-Zellen-Stadium waren alle Blastomeren in der Lage, Trophoblastvesikel zu bilden, wohingegen die Fähigkeit zur Embryoblastdifferenzierung davon abhängig schien, daß diese Zellen durch andere Zellen vollständig von der Umgebung abgeschnitten wurden. Damit wurden die Grundlagen für die "Inside-Outside-Hypothese" gelegt (TARKOWSKY und WROBLEWSKA '67).
HILLMAN et al. ('72) konnten durch genetisch und ^{3}H-Thymidin markierte Blastomeren zeigen, daß in periphere Positionen plazierte Zellen zu Trophoblast und dessen Derivaten und im

Zentrum plazierte Zellen zum Embryoblast und dessen Derivaten beitragen. Dabei wurden sämtliche Blastomeren eines markierten 6 - 16 Zellen Embryos mit 14 anderen unmarkierten Blastozysten umgeben und so vom Kontakt mit der Umgebung getrennt. Alle Blastomeren der markierten, zentralen Blastozyste bildeten den Embryonalknoten, auch die, die sich sonst zu Trophoblasten entwickelt hätten. Damit wurde die Regulationsfähigkeit der frühen Blastomeren eindrücklich belegt. Ähnliche Experimente mit vergleichbaren Ergebnissen stellten im Einzelnen HERBERT und GRAHAM ('74) und ROSSANT und PAPPAIONNOU ('77) zusammen.
Wie auf zellulärer Ebene die Morulastruktur mit inneren und äußeren Zellen zustande kommt, konnte SOLTYNSKA ('82) im EM bei der Entwicklung der Mausmorula verfolgen. Es zeigte sich, daß anfangs der Orientierungsmodus durch "Delamination" (Orientierung der Furchungsebene) und später Zellbeweglichkeit ("Epiboly") zur typischen Architektur der Morula führen. Gebogene Zytoblasmabrücken zwischen Tochterblastomeren im Spätstadium der Zytokinese deuteten auf Lageveränderungen. Ein morphologisches Substrat wird in aktinhaltigen Filamentbündeln unmittelbar unter der Zellmembran vermutet. Diese schrittweise Anordnung der einzelnen Blastomeren zum Morulaverband geht mit der Entwicklung von Zellverbindungen einher.
Damit konnten cinematographische Untersuchungen von MULNARD ('67) konkretisiert werden, die zeigten, daß bestimmte Blastomeren schon im 7-Zellen-Stadium dazu tendieren, andere zu bedecken bzw. zu umhüllen und sich dadurch als zukünftige Trophoblastzellen zu erkennen geben.
Aus den überzeugenden Befunden für die Inside-Outside-Theorie ergibt sich die zentrale Frage, wie die Position einer Zelle das Muster der Genaktivität beeinflussen kann, das sie im Folgenden ausdrückt (GARDNER und ROSSANT '76).

In den letzten Jahren wurde von vielen Autoren die Inside-Outside-Theorie bevorzugt, obwohl selbst ihre Vertreter einräumten, daß Zytoplasmaverteilung als Faktor der Determi-

nierung nicht vollständig ausgeschlossen werden könne (GARDNER und ROSSANT '76).
DENKER ('76) wies darauf hin, daß als Beleg für die "Inside-Outside-Theorie" vorwiegend Transplatationsexperimente (Fusion von Morulae, Übertragung einzelner, markierter Blastomeren) herangezogen wurden, während zur Unterstützung der Theorie der Zytoplasmaverteilung hauptsächlich Isolationsexperimente angeführt wurden. Er zeigt außerdem, daß beiden Theorien unterschiedliche Definitionen von "Determination" zugrunde liegen. Im Anschluß an SPEMANN ('36) und dessen Auffassung von Determination kommt er zu dem Schluß, daß Isolationsexperimente wegen der wahrscheinlich sehr labilen Verhältnisse im Furchungsstadium prinzipiell geeigneter sind, um die prospektive Bedeutung einer Zelle zu untersuchen. Er bringt zum Ausdruck, daß viele Ergebnisse der Transplantationen zwar die große Regulationsfähigkeit der Blastomeren in vitro, aber möglicherweise nicht ihre Determination in vivo zum Ausdruck bringen. (Zur Diskussion der Begriffe "Determination" und "Differenzierung" siehe auch MC LAREN'76).
Auch jüngste Befunde (JOHNSON et al.'81) deuten daraufhin, daß die Fähigkeit zur Synthese embryoblastspezifischer Proteine bei der Maus nicht daran gebunden ist, daß Zellen in einer vollständig vom äußeren Millieau abgeschnittenen Position sein müssen.
Der Begriff "inner cell mass", der sich in der angloamerikanischen Terminologie eingebürgert hat, impliziert bereits die ausschließliche Gültigkeit der "Inside-Outside-Theorie". Da eine Klärung des Determinationsmodus noch aussteht, sollte der Begriff "Embryonalknoten" bevorzugt werden. "Inner cell mass" ist darüberhinaus irreführend als Begriff für den Embryoblast bei allen Arten, bei denen der Embryoblast wie bei Ziege und Schwein nie umhüllt wird (MC LAREN '72).

Beim Blick auf weitere Säugerarten zeigt sich, daß z.B. bei Elephantulus (Rüsselspitzmaus) nie ein Morulastadium durchgemacht wird und sich kein lokalisierter Embryonalknoten bildet. Aus der Wand eines Trophoblastvesikels lösen sich

amöboide Zellen, von denen sich einige sekundär zum Embryonalknoten verbinden und andere des primäre Entoderm des Dottersackes bilden (VAN DER HORST '42). Eine Determination zu praesumptivem Embryoblast muß hier also statt finden, bevor eine innere Position zustande kommt. Auch bei Marsupialia (z.B. beim Oppossum) entwickeln sich die Zellen der Keimscheibe, ohne je von anderen Zellen eingeschlossen zu sein (HARTMANN'28; siehe auch WIMSATT '75, seine Fig.4: "Patterns of Blastozyst Development in Mammals").

Wenn man sich auf die morphologische Differenzierung der mosaikartig beieinanderliegenden Trophoblast- und Embryoblastzellen am embryonalen Pol der 107-Zellen Blastozyste (C 8663, Abschnitt 2.2.2) verläßt, müssen sich auch beim Menschen Embryoblastzellen entwickeln, ohne daß sie eine vollständig innere Position in der Blastozyste einnehmen. STARCK ('75) spricht von der "Entypie des Keimfeldes", wenn ein lokalisierter Embryonalknoten vollständig von Trophoblast umhüllt im Keiminnern liegt und sieht darin eine für die Eutheria charakteristische Anpassungserscheinung an Dotterverlust und geringe Eigröße.

2.4.4. Primäres Entoderm

Das primäre Entoderm wird schon im Stadium der freien Blastozyste als Zellschicht sichtbar, die den Embryonalknoten auf der der Blastozystenhöhle zugewandten Seite bedeckt.

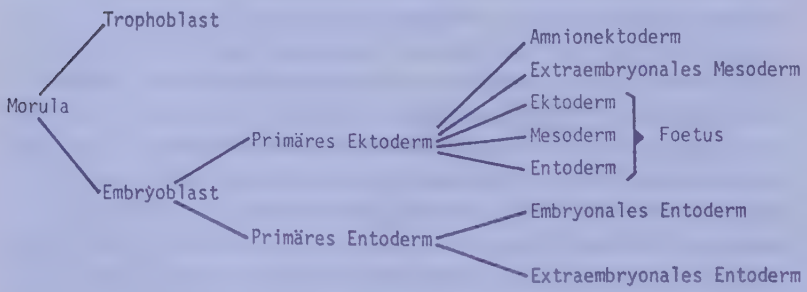
Lichtmikroskopisch sind diese Zellen kleiner und abgeflachter als die des primären Ektoderms und ähnlicher den Trophoblastzellen. Sie sind in konventioneller Präparation stärker als die anderen Blastozystenzellen anfärbbar. Lebende Entodermzellen der Maus erscheinen in mikrochirurgischer Präparation "gröber" als ebenso behandelte Zellen des "feineren" Ektoderm (GARDNER und ROSSANT '79). Da sie auch im EM morphologisch schon differenziert sind (ENDERS '71), sind sie wahrscheinlich determiniert und können keine Derivate des primären Ektoderms bilden. Die Zellen des primären Ektoderms unterscheiden sich aber nicht von den Zellen des un-

differenzierten Embryonalknotens des vorhergehenden Stadiums, und man darf annehmen, daß sie die Fähigkeit behalten, weiterhin primäres Entoderm abzugliedern. So wie die Embryoblastzellen der frühen Blastozyste noch den Blastomeren der Morula ähnlich sind, so bleiben auch die Zellen des primären Ektoderms diesen Zellen ähnlich.
Auch hier sprechen experimentelle Ergebnisse an Ratte/Maus-Chimären dafür, daß ihre Position ein entscheidender Faktor für die Determination ist (GARDNER und JOHNSON '75) und daß Zellen, die an der Außenseite des Embryonalknotens der Blastozystenflüssigkeit ausgesetzt sind, zu primärem Entoderm werden. Auch aus anderen Experimenten (siehe Übersicht ROSSANT und PAPAIOANNOU '77) wird deutlich, daß primäres Entoderm vom Embryonalknoten abgegliedert wird und nicht vom Trophoblasten abstammt.
Auf den von verschiedenen Seiten diskutierten Trophoblastursprung des primären Entoderms bei Primaten (z.B. STARCK '56b, '75, HERTIG et al. '54) und auf STREETERs ('38) Meinung, daß das primäre Entoderm wie Trophoblast und Embryoblast bereits bei der Furchung im Morulastadium entsteht, soll angesichts der obigen Befunde nicht weiter eingegangen werden.
Die Zellgestalt und die Ausdehnung des primären Entoderms variiert artspezifisch. Während bei den Prosimiern (Halbaffen) schon vor der Implantation die Proliferation des Entoderms entlang der inneren Trophoblastwand bis zur zweischichtigen Blastozystenwand fortschreitet, ist beim Menschen noch bei den ersten Implantationsstadien (C 8020, HERTIG und ROCK '45, Abschnitt 3.4.4.1) kaum eine Ausdehnung des Entoderms über den Embryonalknoten hinaus zu finden. Im Abschnitt "Chorion und Dottersack" wird dargestellt werden, daß der funktionelle Grund hierfür wahrscheinlich in der frühzeitigen Implantation des Menschen liegt.
Beim Rhesusaffen (HEUSER und STREETER '41) und anderen Spezies (ENDERS '71) sind vereinzelte Entodermzellen an der inneren Blastozystenwand zu finden, die in Richtung auf den abembryonalen Pol "gewandert" sein können. Während hier im Anschluß an LUCKETT ('74) bei diesen Zellen von "extraembryo-

nalen Entodermzellen" gesprochen werden soll, hat sich für die Maus hier der Begriff "parietales Entoderm" gegenüber dem "visceralen Entoderm" über dem Embryonalknoten (hier "embryonales Entoderm") eingebürgert.
Noch mehr als die des embryonalen Entoderms ist die Genese des extraembryonalen Entoderms und ihre Unterscheidung vom extraembryonalen Mesoblast in der deskriptiven Embryologie auch beim Menschen ein ungeklärtes, mit Verwirrung belastetes Thema gewesen. Im Kapitel 3. "Chorion und Dottersack" wird darauf eingegangen.
ENDERS et al. ('78) zeigten im EM für Ratte und Maus, daß embryonales und extraembryonales Entoderm morphologisch unterschiedlich sind. Die embryonalen Entodermzellen bilden ein kubisches durchgängiges Epithel mit "apical junctions" und zahlreichen Microvilli zur Blastozystenhöhle hin. Ihre Morphologie und ihr histochemisches Verhalten sprechen ihnen den Charakter eines der Ernährung dienenden Resorptionsepithels zu. Extraembryonale Entodermzellen sind vereinzelt zuerst in der Umgebung des Embryonalknoten, aber dann an jedem Ort in der Blastozystenhöhle zu finden. Sie sind sternförmig mit ausgeprägten Filopodien, stehen selten miteinander in Verbindung und bilden bei Maus und Ratte nie ein geschlossenes Epithel.
GARDNER ('82) nimmt an, daß die Determination und Differenzierung in embryonales und extraembryonales Entoderm mit dem Kontakt zum primären Ektoderm zusammenhängen kann. Durch Proliferation der ursprünglich einschichtigen Lage der primären Entodermzellen sollen Tochterblastomeren vom Kontakt mit dem primären Ektoderm verdrängt werden, da sich die Kontaktfläche erst nach Implantation rapide vergrößert. Dieser Kontaktverlust und zusätzlich die Plazierung von peripheren Tochterzellen unmittelbar außerhalb des Embryonalknotens könnte der entscheidende Schritt sein, der primäre Entodermzellen zur Wanderung nach peripher und zur Differenzierung befähigt (GARDNER '82, seine Fig. 4).
Sowohl zwischen embryonalem Entoderm und primärem Ektoderm als auch zwischen extraembryonalem Entoderm und Trophoblast entsteht bald eine Membran aus extrazellulärem Material, die

im extraembryonalen Bereich bei der Maus als REICHERT-Membran bekannt ist. Nach ENDERS et al. ('78) wird sie durch die erwähnten primären Entodermzellen synthetisiert. Auffällig ist dabei, daß die vereinzelten Zellen während ihrer Wanderung eine völlig durchgängige, dicke extrazelluläre Membran bilden können. Zusätzlich zu dieser Membran besitzen die Trophoblastzellen zur Blastozystenhöhle hin eine eigene Basalmembran. Dadurch ist die Blastozystenhöhle mit ihren "inneren" Strukturen vom Trophoblasten getrennt.

Obwohl neuerdings auch ein trophoblastischer Ursprung des extraembryonalen Entoderms vermutet wurde, bestätigen weitere experimentelle Untersuchungen von PAPPAIOANNOU ('82) und GARDNER ('82), daß embryonale und extraembryonale Entodermzellen (bei der Maus) vollständig von Embryoblastzellen abstammen, während der Trophoblast nur zu "äußeren" Derivaten beiträgt. Wenn bei der Maus Fragmente von muralen Trophoblastvesikeln oder die gesamten Vesikel in fremde Uteri verpflanzt wurden, entwickelte sich daraus kein Embryonalkörper, kein Amnion, kein Dottersack und keine Allantois (GARDNER '72b).
Die Tabelle 3 faßt die aufgeführten Befunde über die Zellentwicklung (cell lineage) bei der Maus zusammen.



Tab. 3
Ursprung und Entwicklung der frühembryonalen Zellarten bei der Maus (nach ROSSANT und PAPPAIOANNOU, '77, GARDNER '82)

2.5 Bildung der Blastozystenhöhle

Bis in die frühen Stadien der Morula ist bei vielen Spezies zu erkennen, daß die Blastomeren nach jeder Teilung die Tendenz zeigen, eine kugelig runde Form einzunehmen. Die Gesamtgestalt der frühen Morula wird bestimmt durch diese Gestaltungstendenz ihrer einzelnen Blastomeren. Die Entwicklung von äußeren und inneren Zellen in der späten Morula deutet die Differenzierung an. Die Morulae, die CROXATTO et al. ('72) durch Spülung des Uterus gefunden hatten, waren alle durch die Tubenpassage gestreckt oder abgeflacht. In der Bildung der Blastozystenhöhle zeigt sich nun ein weiteres, völlig anderes Gestaltungsprinzip.
Da wie für die Differenzierung auch für die Höhlenbildung die wenigen menschlichen Exemplare keine sichere Aussage zulassen, seien auch hier tierexperimentelle Befunde miteinbezogen. Das Auftreten erster interzellulärer Spalträume variiert artspezifisch und ist nicht von der Größe des Embryos abhängig. Bei der Maus konnten erste Spalträume etwa bei 32 Zellen gefunden werden (LEWIS und WRIGHT '35, MULNARD '67). MINTZ ('65) beschreibt große intrazelluläre Vakuolen als Ursprünge dieser interzellulären Spalträume. Ihr Auftreten ist nicht an das Zentrum oder die Peripherie der Morula gebunden und läßt vermuten, daß zunächst alle Zellen bei Erreichen der entsprechenden Entwicklungsstufe zur Vakuolenbildung befähigt sind. Die morphologisch ganz unregelmäßigen Spalträume treten meist an mehr als einem Ort gleichzeitig auf (EM:SCHLAFKE und ENDERS '67, MINTZ '71). GREGORY beschreibt dagegen am Kaninchen ('30), daß die ersten Spalten eindeutig zwischen Trophoblast und Embryoblast entstehen. GARDNER (in der Diskussion zu GARDNER und ROSSANT '76) meint, daß davon ausgegangen werden könne, daß im Morulastadium die inneren und äußeren Zellen Flüssigkeit sezernieren, im Blastozystenstadium aber nur noch außen, vom Trophoblasten sezerniert wird.
CALARCO und BROWN ('69) konnten im EM bei der Maus beobachten, daß intrazelluläre Vesikel schon von der Befruchtung an in der Eizelle und in den Tochterzellen an Zahl zunehmen.

Mit dem Entstehen der ersten interzellulären Spalträume nimmt die Zahl der zytoplasmatischen Vesikel ab. Es wird vermutet, daß sich der Inhalt der Vesikel in die Spalträume entleert. Damit wäre die Höhlenbildung in erster Linie ein Vorgang der "Sekretion".
TARKOWSKY ('65a) beschrieb für die Maus, daß diese Sekretionsfähigkeit gegen Ende des 5. und Anfang des 6. mitotischen Zyklus entsteht, sogar unabhängig davon, ob sich die Blastomeren in einem Morulaverband befinden oder nach Isolation allein weiterkultiviert werden. Er berichtete allerdings später (TARKOWSKY'76), daß selbst Embryonen, die durch ungünstige Kulturbedingungen in ihrer Teilung nicht über das 2-Zellenstadium hinausgekommen waren, dennoch nach der üblichen Zeit (3Tage), aber unabhängig von den Teilungsraten intra- und interzellulär große Vakuolen entwickelt hatten.

Die Befunde der in vivo und in vitro entwickelten menschlichen Blastozysten stimmen mit diesen Vorstellungen überein, und man kann unter Berücksichtigung weiterer Befunde davon ausgehen, daß der Sekretionsmodus für die Höhlenbildung der Säuger allgemein gilt. Damit konnte gesichert werden, was schon ASSHETON (1894) als Bildungsmodus der Blastozystenhöhle angenommen hatte.
Während das Entstehen der einheitlichen Blastozystenhöhle durch das Zusammenfließen multipler interzellulärer Spalträume als gesichert betrachtet werden kann, herrscht in Bezug auf die Physiologie und Biochemie dieses Vorgangs noch keine Klarheit. Wie bei der Differenzierung scheint die Ausbildung von Zellverbindungen auch hier eine wesentliche Rolle zu spielen. SCHLAFKE und ENDERS ('67) zeigten im EM für die Ratte, daß im 4-Zellen-Stadium nur primitive Vorstufen, dagegen im 8-Zellen-Stadium sich schon typische "apical junctional complexes" entwickelt hatten, die gleichzeitig als Diffusionsbarriere und mechanische Verbindungszone zwischen Zellen fungieren. Die kontinuierliche Ausbildung dieser Zellverbindungsform zwischen sämtlichen äußeren Trophoblastzellen kann als notwendige Voraussetzung bzw. Vorzeichen der Blastozystenbildung angesehen werden. Hierdurch wird der

Interzellularspaltraum in einen regelrechten Innenraum umgewandelt (ENDERS '70, '71).
Differenzierung und Höhlenbildung treten damit in einen engen funktionellen Zusammenhang. Aus dem anfänglich ungestalteten Zellhaufen der Morula gliederte sich der Trophoblast aus. Seine erste Funktion liegt in der Sekretion von Flüssigkeit, die zur Ausbildung der Blastozystenhöhle führt und ein von der äußeren Umgebung unterschiedliches inneres Milieu für den Embryo schafft.
Durch die exzentrische Lage des Embryonalknotens ist die erste Orientierung des Embryos im Raum gegeben. Die Seite, die der Blastozystenhöhle zugewandt ist, wird die spätere Vorderfläche des Körpers, während die vom polaren Trophoblasten bedeckte Seite zur Rückfläche wird (O'RAHILLY '70). Die Blastozystenhöhle liegt also vor dem Embryo.
Die Sekretion von Blastozystenflüssigkeit kann noch weiter bis zu einer Aufblähung der Blastozyste führen. Beim Menschen ist die Ausdehnung gering: von 100 - 200 µm im Stadium 2 auf 300 - 450 µm im Stage 5a (O'RAHILLY '73). (Vom Stadium 4 gibt es kein menschliches Exemplar). Durch den Fund der 186-Zellen-Blastozyste (CROXATTO et al. ('72), die doppelt so groß wie die 107-Zellen Blastozyste ist (Ø ca. 200 µm), kann man davon ausgehen, daß auch beim Menschen schon vor der Implantation eine Ausdehnung über den ursprünglichen Eidurchmesser hinaus stattfindet.
Wenn beim Rhesusaffen eine Größenzunahme vom einzelligen Ei (Ø 0,11 mm) bis zur praeimplantierten Blastozyste (Ø 0,26 mm) auftritt, betonen HEUSER und STREETER ('41), daß es sich bei diesen Entwicklungsprozessen noch nicht um Wachstum im Sinne einer Massenzunahme, sondern um Zellteilung, -differenzierung, Umgruppierung, und um Sekretion und Retention von Flüssigkeit handelt. In der Tat kann es sogar zu "negativem Wachstum" kommen, da z. B. bei der Kuh die Masse des zellulären Materials um 20 % und beim Schaf um 40 % innerhalb der ersten drei Tage abnimmt (MC LAREN '72). Auch MAZANEC ('59) führt die geringe Vergrößerung beim Menschen nicht auf Zellwachstum, sondern auf eine erhöhte Spannung der Blastozystenflüssigkeit zurück. Es gilt für alle Spezies - unabhängig

wie groß die Ausdehnung der Blastozyste auch sei - , daß Wachstum erst anschließend, u.U. schon ab Stadium 4 (Anheftung), mit Sicherheit aber ab Stadium 5 (Implantation) stattfindet.

Eine Korrellation zwischen Blastozystenausdehnung und Implantationsmodus sah schon MOSSMAN ('37). Starke Ausdehnung mit dünner Trophoblastwand findet man zusammen mit nicht interstitieller Implantation (z.B. Kaninchen, Schwein, Rhesus). Bei wenig gedehnter, dickerer Trophoblastwand und kleinerer Blastozyste tritt interstitielle Implantation auf (z.B. Meerschweinchen, Ratte, Maus, Hamster).

Es stellt sich die Frage, ob neben der Sekretion weitere Prozesse zur Ausdehnung der Blastozyste beitragen. Eindrücklich ist der Vorgang beim Kaninchen, bei dem zwischen dem 4. und 8. Tag post coitum eine erhebliche Zunahme (BÖVING '71: 10 000-fach; HAFEZ '71: 50 - 100-fach) des Volumens stattfindet. Dadurch werden Trophoblast und Zona pellucida soweit gedehnt, daß die Zona im Lichtmikroskop oft kaum noch erkennbar ist. "It pumps itself up" (BÖVING '71). Die Flüssigkeitsaufnahme aus dem uterinen Sekret kann nicht allein als osmotischer Prozeß verstanden werden - sie findet zum Teil sogar gegen einen Gradienten statt -, sondern als energieverbrauchender, aktiver Transportprozeß (TUFT und BÖVING '70). Das Ausmaß der Ausdehnung variiert auch beim Kaninchen erheblich und hängt von Parität, Lactation und Uterusentwicklung ab (HAFEZ '71). COLE ('67) weist auf osmotisch aktive Bestandteile der Uterusflüssigkeit hin; HAFEZ ('71) hält darüberhinaus Pinozytose und für in vitro angebotene Stoffe, die im Zytoplasma erscheinen, auch Phagozytose für möglich.

Die Permeabilität des Trophoblasten gewinnt im Laufe der Entwicklung zunehmend selektiven Charakter. Manche kleinmolekularen Farbstoffe werden von der Blastozyste nicht aufgenommen, während größere Moleküle, mütterliche Proteine im wesentlichen unverändert eintreten können (HAFEZ '71). Wenn einem befruchteten Kaninchen verschiedene, markierte Ionen übertragen werden, findet sich nach einer Weile eine relativ hohe und gleichmäßige Anreicherung im Endometrium. Im Gegensatz

dazu ist aber die Aufnahme in die Blastozyste für jedes Ion und jeden Entwicklungstag spezifisch verschieden (LUTWAK-MANN et al.'60). Außerdem ist die Empfindlichkeit der Kaninchenblastozyste gegenüber äußeren (teratogenen) Einflüssen morphologisch unterschiedlich groß. Während der abembryonale Trophoblast äußerst resistent ist, nimmt die Empfindlichkeit zum paraembryonalen Trophoblasten zu und ist am embryonalen Pol am ausgeprägtesten. Es ergibt sich daraus die Vermutung, daß in den sich gegenüberliegenden Bereichen unterschiedliche Stoffwechselprozesse vorherrschen (LUTWAK-MANN '71).

Die freie Blastozyste im Stadium 3 hat so ihre charakteristische Gestaltung entwickelt:

> "It has become a film of protoplasm stretched over a droplet of water." (HEUSER und STREETER '41, S. 23).

Die weiteren Entwicklungsvorgänge führen zur Implantation.

2.6 Implantation

Während der Befruchtung, Teilung, Differenzierung und Höhlenbildung befindet sich das Ei auf dem Wege vom Ovar durch die Tube. HERTIG et al. ('54) geben an, daß der Uterus nach mindestens 3 und höchstens 4 Tagen erreicht wird, während CROXATTO et al. ('72) schon 2-3 Tage nach der Ovulation Eier im Uterus fanden. Eine Übersicht über die verantwortlichen Transportprozesse bei der Tubenwanderung gibt W.E.ADAMS ('60).

Nach MOSSMAN ('71) gehören schon die Trennung von der Zona pellucida und der intrauterine Transport zu den einleitenden Prozessen der Implantation. Nach der Wahl des Einnistungsbereiches und der Orientierung der Blastozystenpole wird mit der Anheftung beim Menschen das Stadium 4 erreicht. Auf die für die Implantation erforderliche Synchronisation von Blastozysten- und Endometriumentwicklung, in der ovarielle Hormone die zentrale Rolle spielen, wird hier nicht eingegangen.

2.6.1 Trennung von der Zona pellucida

Während bei den in vitro-Blastozysten des Menschen die Zona pellucida immer erhalten blieb, war sie bei der 58-Zellen-Blastozyste noch vorhanden und fehlte bei der 107-Zellen-Blastozyste. Ein 186-Zellen-Stadium (CROXATTO et al. '72) besaß die Zona allerdings noch. Ihre Erstbeschreiber gehen davon aus, daß in vivo der Zonaverlust erst später erfolgt, also nicht im Eileiter, sondern im Uterus. Eine sichere Aussage über den Zeitpunkt ist erst nach weiteren Blastozystenfunden möglich. Über den Modus der Trennung ist beim Menschen und auch bei anderen Primaten nichts bekannt.

Zeitpunkt und Modus der Trennung variiert bei den anderen Säugerfamilien außerordentlich (ENDERS '71, WIMSATT '75). Während die Zona meistens vor der Anheftung von der Blastozyste getrennt wird, ist für das Meerschweinchen gesichert, daß Synzytiumbildung und Trennung von der Zona erst nach der Anheftung beginnt, indem zytoplasmatische Fortsätze die Zona am Anheftungsort durchdringen (BLANDAU '49).
MULNARD ('67) beobachtete durch Cinematographie der frühen Mausentwicklung eine aktive Beweglichkeit der Blastozyste, die in einem pulsierenden Ausdehnen und Zusammenziehen bestand, wobei im völlig kontrahierten Zustand eine "Pseudomorula" mit ca. 100 Zellen entstehen konnte.
COLE ('67) konnte ebenfalls bei der Maus Zyklen von schnellen Kontraktionen (4-5 min.) und langsamer Entspannung (2-3 Std.) feststellen. Sie gingen heftigen Kontraktionen mit bis zu 3 Std. Länge voraus, bei denen ebenfalls eine "Pseudomorula" entstand. Unmittelbar darauf wurde die Zona von innen durchdrungen und abgeworfen, die Blastozyste schlüpfte aus. Ähnliche Pulsationen konnten auch bei der Rattenblastozyste beobachtet werden (BITTON-CASIMIRI et al. '71).

2.6.2 Intrauteriner Transport

Die Prozesse, die die Blastozyste des Menschen innerhalb des Uterus bewegen und zu ihrem Anheftungsort führen, sind weit-

gehend unbekannt. Transport und Verteilung der Blastozysten des Kaninchens sind demgegenüber ausführlich von BÖVING ('71) untersucht. Eine Übersicht über die Vorgänge, die bei Säugern allgemein für die Bewegung im Uterus verantwortlich gemacht werden und zur Anheftung (apposition) der Blastozyste führen, gibt ENDERS ('71).

2.6.3 Wahl des Einnistungsbereiches

Die Wahl des Einnistungsbereiches (mesometriell, antimesometriell oder lateral), die Orientierung der Blastozystenpole zum Endometrium bei der Anheftung (embryonal, abembryonal oder paraembryonal) und der Implantationstypus (interstitiell, exzentrisch oder zentral (oberflächlich) sind im Rahmen der vergleichenden Plazentationsforschung Gegenstand umfassender Arbeiten gewesen (z.B. MOSSMANN '37, AMOROSO '52, STARCK '59, LUCKETT '74). Während noch in der Blastozystenbildung alle Säuger einem einheitlichen Muster folgen, zeigen sich im Implantationsverhalten ausgeprägte artspezifische Unterschiede. Beim Menschen und bei anderen Spezies ist immer noch unklar, welche Prozesse zur Sicherung des artspezifischen Implantationsmusters verantwortlich sind. Wahrscheinlich müssen auch unterschiedliche Mechanismen bei den verschiedenen Arten angenommen werden, da die ausgeprägten Verschiedenheiten gegen eine einheitliche Theorie sprechen (WIMSATT '75).
Während MOSSMAN ('37) und in Anlehnung an ihn DAVIES und HESSELDAHL ('71) von einer Homologie der Vorder- bzw. Rückwand des Uterus simplex beim Menschen mit der antimesometriellen Seite des Uterus bicornis ausgehen, sieht LUCKETT ('74) eine Entsprechung mit der lateralen (orthomesometriellen) Seite des Uterus bicornis (Abb. 6).

2.6.4 Orientierung der Blastozystenpole

Schon durch die embryonale oder abembryonale Orientierung der Blastozyste bei der Anheftung wird die Beziehung der

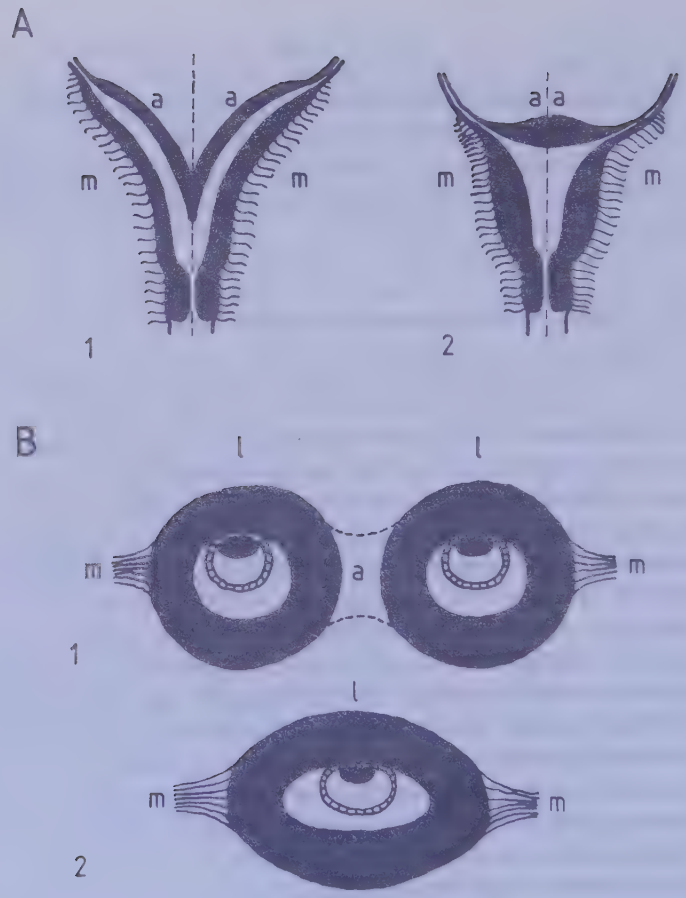


Abb. 6

Auffassungen über die Homologie der Einnistungsbereiche im Uterus bicornis und Uterus simplex

(m= mesometriell, a= antimesometriell, l= lateral / orthomesometriell)

A Die Implantation in der Vorder- oder Rückwand (mediosagittale Achse) des Uterus simplex beim Menschen (A 2) ist homolog der antimesometriellen Implantation im Uterus bicornis (A 1) (MOSSMAN '37, DAVIES und HESSELDAHL '71).

B Die Implantation in der Vorder- und Rückwand des Uterus simplex beim Menschen (B 2) ist homolog der lateralen (orthomesometriellen) Implantation im Uterus bicornis (B 1) (LUCKETT '74).

sich später entwickelnden Gebilde von Dottersack, Allantois und Chorionhöhle untereinander und die Plazentalokalisation bestimmt (MOSSMAN '71).

KIRBY, POTTS und WILSON ('67) postulierten für die Maus ein neuartiges Konzept der Orientierung des Embryonalknotens. Die Autoren gehen davon aus, daß der Embryonalknoten in der angehefteten Blastozyste beweglich ist und sich durch einen noch unbestimmten Stimulus endgültig orientiert. Erst im Anschluß an diese Orientierung des Embryonalknotens treten die entsprechenden Veränderungen im Endometrium mit Riesenzellbildungen auf.

Ausgangspunkte für ihre Überlegungen waren Beobachtungen von

- MULNARD ('65), die auf die morphogenetische Unabhängigkeit von Trophoblast und Embryoblast hindeuten,
- MINTZ ('64) bei der Fusion von Mäuseeiern, die eine labile Verbindung von Trophoblast und Embryoblast erkennen ließen,
- GARDNER ('68), daß von einander isolierte Zellen des Embryonalknotens zu unabhängiger Bewegung fähig sind und eine Tendenz zum Zusammenschluß zeigen.

EM-Befunde von KIRBY ('71), die eine diskontinierliche, extrazelluläre Ablagerung (deposit) und keine Desmosomen zwischen Trophoblast und Embryoblast aufwiesen, sprachen ebenfalls für eine labile Verbindung der beiden Blastozystenbestandteile.

Unmittelbar nach der Trennung von der Zona pellucida hatten alle Blastozysten engsten Kontakt zum Endometrium, und die Anheftung fand statt. In dieser Phase lagen die Blastozysten zum Teil embryonal und zum Teil abembryonal zum Endometrium orientiert. Erst nach Stunden hatten alle Blastozysten eine abembryonale Orientierung eingenommen (KIRBY '71).

Im Gegensatz zur Auffassung von KIRBY, POTTS und WILSON für die Maus stehen Beobachtungen beim Meerschweinchen von BLANDAU ('49), daß sich am abembryonalen Pol vor der Anheftung Zellen zum "attachment cone" differenzieren, von denen die schon erwähnten Zytoplasmafortsätze die Zona durchdringen.

WIMSATT ('75) bezieht die Unterschiede im Orientierungsverhalten auf die verschieden lange Entwicklungszeit bis zur

Implantation. Während diese bei Maus, Ratte und Mensch mit ca. 6 Tagen von allen untersuchten Spezies am kürzesten ist und u.U. dadurch der von KIRBY postulierte Orientierungsmodus ermöglicht wird, ist bei anderen Arten, die im viel ausdifferenzierteren Stadium implantieren, ein anderer Orientierungsmodus zu erwarten.
Bei Primaten ist die Orientierung embryonal und ermöglicht damit die Bildung eines kurzen, direkten Haftstiels (siehe Abschnitt 5.3).

2.6.5 Anheftung (Stadium 4)

Über den Anheftungsvorgang bei Primaten ist außer durch die Arbeiten von HEUSER und STREETER ('41) über den Rhesusaffen und von HENDRICKX ('71) über den Pavian wenig bekannt. Vom Menschen liegt aus dem Stadium der Anheftung (Stadium 4) kein Exemplar vor.
Aus den Befunden am Rhesusaffen und aus den frühen Implantationsstadien des Menschen (HERTIG und ROCK '45) geht hervor, daß bei beiden unmittelbar vor oder während der Implantation die Blastozyste kollabiert. Im weiteren Verlauf der Implantation findet dann wieder eine Ausdehnung statt. MAZANEC ('59) vermutet, daß sich der Kollaps erst mit der Invasion des Synzytiotrophoblasten durch "Tensionsminderung der Blastozystenflüssigkeit" entwickelt. Er soll das Eindringen in das mütterliche Gewebe erleichtern, indem die Kontaktfläche mit dem Uterusepithel durch den Kollaps vergrößert wird.
Eine vergleichende Übersicht über die zellulären Interaktionen von Trophoblast und Endometrium geben SCHLAFKE und ENDERS ('75). Die Implantation beim Rhesusaffen und beim Pavian ist superfiziell, beim Menschen und Schimpansen interstitiell. Sobald mit der Anheftung die Blastozyste in direkten Kontakt mit mütterlichem Gewebe kommt, beginnen rasche Differenzierungsvorgänge im Trophoblasten, und das charakteristische Bild der polaren Blastozyste geht über in das eines mehrkammerigen Höhlensystems.

3. Chorion und Dottersack

3.1 Übersicht über die Entwicklung der implantierten Blastozyste (Tab. 1)

3.1.1 Die Entwicklung des Trophoblast

Im Stadium 5 (Implantation) dringt die Blastozyste tief in das Endometrium ein. An ihrer Außenseite kommt es zu einem raschen Wachstum und zur Differenzierung des Trophoblasten in Zytotrophoblast und Synzytiotrophoblast.
Ausführliche Erörterungen der Trophoblastdifferenzierung finden sich bei HERTIG ('68) und BOYD und HAMILTON ('70).
Es gilt als gesichert, daß die Umwandlung der primären Blastozystenwand in Zytotrophoblast durch den Endometriumkontakt bewirkt wird. So kann man am jüngsten implantierten Exemplar des Menschen von 7,5 Tagen (C 8020, HERTIG und ROCK, '45) und auch an älteren Stadien verfolgen, daß der polare Trophoblast mit dem intensivsten Endometriumkontakt in der Synzytiumbildung am weitesten fortgeschritten ist. Diese Differenzierung nimmt im paraembryonalen Bereich stufenlos ab, und am abembryonalen Pol ist die Blastozystenwand unverändert.

TAO und HERTIG ('65) konnten durch die Kultivierung von menschlichen Chorionzotten die Annahme bestätigen, daß der entstandene Zytotrophoblast die Keimschicht für den Synzytiotrophoblasten darstellt und dieses Zellgewebe nach außen abscheidet, um so eine Kommunikationszone mit dem mütterlichen Organismus zu schaffen.
Wenn im kompakten Trophoblasten (Stadium 5a) erste Lakunen entstehen, beginnt das Stadium 5b. Sobald die Lakunen miteinander kommunizieren und mit dem Gefäßsystem des Endometriums in Zusammenhang treten (uterolakunäre Zirkulation), ist das Stadium 5 c erreicht. Mit der Ausbildung von primären Chorionzotten im Stadium 6 und durch deren weitere Verzweigung in den folgenden Stadien wird das Gerüst für die Plazenta entwickelt.

3.1.2 Die Entwicklung von Dottersack und Chorionhöhle

In der 4,5 Tage alten Blastozyste (C 8663) sind ventral vom Embryonalknoten abgeflachte Zellen zu erkennen, die als primäre (oder primitive) Entodermzellen betrachtet werden (Abb.1). Bei den frühen Implantationsstadien (Stadium 5a) finden sich über den Rand des Embryonalknotens hinaus und später an der gesamten Innenfläche der Blastozystenhöhle ähnliche Zellen (Abb.7). Sie erscheinen am 9. Tag (Stadium 5b) als Membran innerhalb des Zytotrophoblasten in Verbindung mit dem Epiblastrand, so daß ventral vor der Keimscheibe eine neue extraembryonale Höhle entsteht (Abb. 8). Durch Ausdehnung der Blastozyste verbreitet sich der Spalt zwischen der inneren Höhle und dem Trophoblasten, wird aber weiterhin netzartig von Zellen und dessen Fortsätzen durchzogen (Abb. 9, Stadium 5c). Dieser sphärenartige Zwischenraum wird zur "Chorionhöhle", während die innere Höhle den "primären Dottersack (PDS)" darstellt. Gleichzeitig mit der Entwicklung des ventralen Dottersackes entsteht im dorsalen Bereich des Embryonalknotens die Amnionhöhle (siehe Abschnitt 4).
Um den 13. Tag (Stadium 6) wandelt sich der große PDS in einen kleinen "sekundären Dottersack" (SDS) um, und der größere Teil des PDS geht in die Chorionhöhle über, so daß die Keimscheibe zwischen der dorsalen Amnionhöhle und dem ventralen SDS in der großen Chorionhöhle liegt. Dieses für die 3. Entwicklungswoche charakteristische, zweikammerige Gebilde aus dorsalem Amnion, ventralem SDS und der zwischen beiden liegenden Keimscheibe stellt die "Embryonalanlage" dar (Abb.10). Ebenfalls im Stadium 6 beginnt die Bildung der axialen Strukturen in der Keimscheibe und die Proliferation von extraembryonalem Mesoblast an der Innenseite der Blastozystenhöhle.

Die Embryonalanlage gliedert sich im Stadium 7 weiter von der Verbindung mit dem Trophoblasten ab, und es bildet sich der Haftstiel. In ihn sproßt vom Dottersack ein Allantoisdivertikel aus. Mit der Bildung des Kopffortsatzes im Stadium 7 und von Primitivgrube und Chordakanal bzw. Canalis neurentericus im Stadium 8 wird die Achsengestaltung der Keimscheibe weitergeführt. Im Stadium 9 faltet sich die Keimscheibe

IMPLANTIERTE BLASTOZYSTEN (SCHEMATISCH)

Abb. 7

ca. 7 Tage

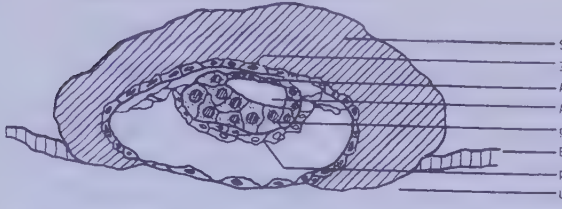


Abb. 8

ca. 9 Tage

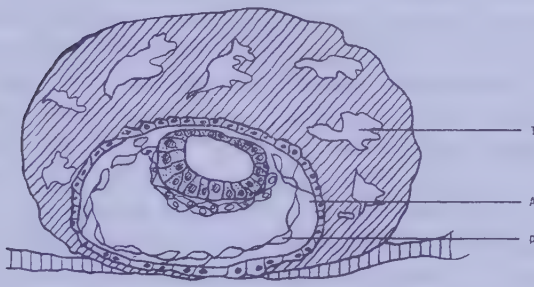


Abb. 9

ca. 11 Tage

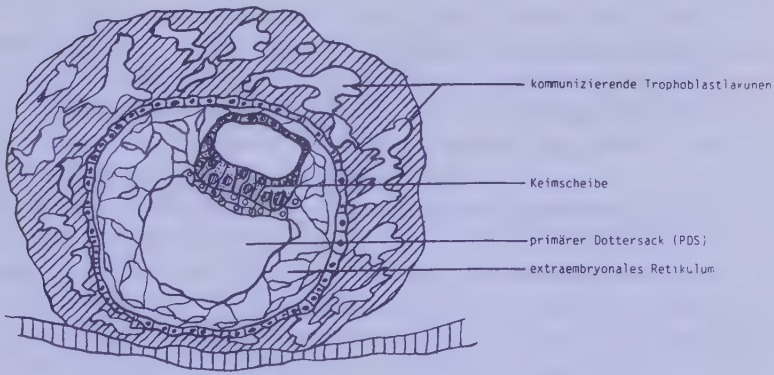
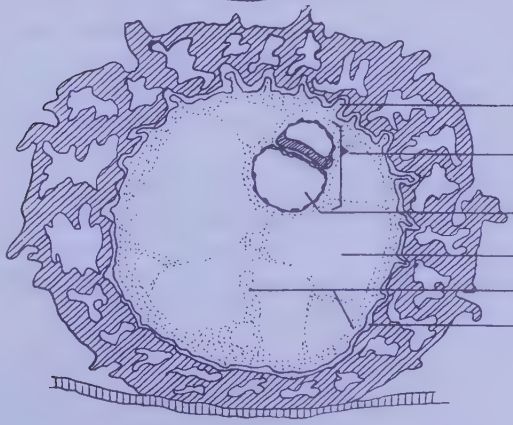


Abb. 10

ca. 13 Tage



vom Dottersack ab und es entsteht der Embryonalkörper mit seinen ersten Somiten. Damit werden aus den frühembryonalen Höhlen embryonale Hüllen.

3.1.3 Zu den Begriffen "Chorion", "Exocoel","Primärer Dottersack" und "Magma retikulare"

Aus der Blastozystenhöhle entsteht nach der Auffassung von LUCKETT ('78) zunächst durch Entodermproliferation eine innere Membran, die den PDS umschließt. Zwischen dieser Membran und dem Zytotrophoblasten entwickelt sich weiter ein lockeres entodermales Retikulum, dessen Zwischenräume bis auf den Bereich dorsal von der Keimscheibe konfluieren und einen von zarten Zellfortsätzen durchzogenen Innenraum entstehen lassen, der zur Chorionhöhle wird (Abb. 9).
Der Name "Chorion" läßt sich zurückführen auf das Lateinische "corium" = "Fell, Haut, Leder" und hat nach MOSSMAN ('37) eine bewegte Geschichte, während der er für die unterschiedlichsten Strukturen des Embryos verwendet und mit verschiedenen Begriffen gleichgesetzt wurde. MOSSMAN ('37, S.137) definiert daraufhin pragmatisch Chorion als "the outer fetal membran made up of trophoblast and somatic mesoderm". Aus diesem anfänglich noch gefäßlosen Gewebe kann dann im späteren Stadium ein Allanto-Chorion werden, wenn das Chorion mit dem mesodermalen Gefäß- und in manchen Fällen auch mit den entodermalen Epithelanteil der Allantois verschmilzt und die Strukturgrundlage der Plazenta bildet.
So läßt sich verstehen, daß HERTIG und ROCK den Begriff "Chorion" vom Stadium 5 an verwenden, da sie in dem extraembryonalen Entoderm vom Trophoblasten abstammende "Mesoblastzellen" sehen. Da aber extraembryonaler Mesoblast erst am 16. Tag die Chorionhöhle vollständig umwachsen hat (LUCKETT '78), sollte bis dahin noch von Blastozystenhöhle gesprochen werden(siehe Abschnitt 3.2).
Die Chorionhöhle wird von verschiedenen Autoren (MOSSMAN '37, HAMILTON et al. '76 u.a.) auch "Exocoelom" oder "Exocoel" genannt. MOSSMAN ('37) sagt über Exocoel:

> "Extraembryonic body cavity bordered externally by the chorion or allanto-chorion and internally by the ammion and usually the splanchnopleuric yolk-sac, and allantois as well" (S. 137).

Das Exocoel wird während und nach der Embryonalkörperbildung

mit dem intraembryonalen Coelom in Verbindung stehen.

HERTIG verwendet demgegenüber im Anschluß an HEUSER ('38) den Begriff "Exocoel" auch für den PDS, sobald nach seiner Meinung die ersten "Mesoblastzellen" am 8. Tag delaminieren. LUCKETT ('78) verweist - wie bei der Chorionhöhle - aber darauf, daß erst nach vollständiger Mesoblastauskleidung vom Exocoel gesprochen werden kann. Der entodermale PDS degeneriert größten Teils ab dem 13. Tag und kann darum mit dem intraembryonalen Coelom der Somitenstadien vom 19. Tag nie in Verbindung stehen. BOYD und HAMILTON ('70) wehren sich ebenfalls aus gleichem Grunde gegen den Begriff Exocoel für den PDS.
Während das Retikulum in der Chorionhöhle als unmittelbarer Überzug vom Chorion, später auch von Amnion und Dottersack und im Haftstielbereich bindegewebigen Charakter annimmt, wird es dazwischen immer flüssigkeitsreicher und zellärmer. Diese zentrale Struktur wird auch "Magma retikulare" genannt (zuerst bei GIACOMINI 1898).
Bis heute ist die Entstehung des Magmas umstritten. HEUSER ('38) erwähnte, daß man in dem azidophilen, fein granulierten Präzipitat mit vernetzten Fibrillen und wenigen bzw. keinen Zellen Koagulationsprodukte von extrazellulärem Material sah. Während HERTIG und ROCK ('41) das Magma als eine "reifere" Form des "extraembryonalen Mesoblast" auffassen, sieht LUCKETT ('78) darin die degenerierenden Reste und Abbauprodukte von PDS-Membranbestandteilen unmittelbar im Anschluß an deren Auflösung nach dem 13. Tag. Um den 17. Tag sind dann kaum noch Membranreste zu finden, sondern zunehmend zellenloses Magma. STARCK ('75) beschreibt das Magma im weiteren Entwicklungsverlauf als flüssigkeitsreiche Gallerte mit Muzinen und Proteinen sowohl für Nahrung und Aufbau als auch zur elastischen Polsterung zwischen Eibett und Embryonalanlage.

3.2 Die Kontroverse um die Entstehung des Dottersackes und des extraembryonalen Mesoblast

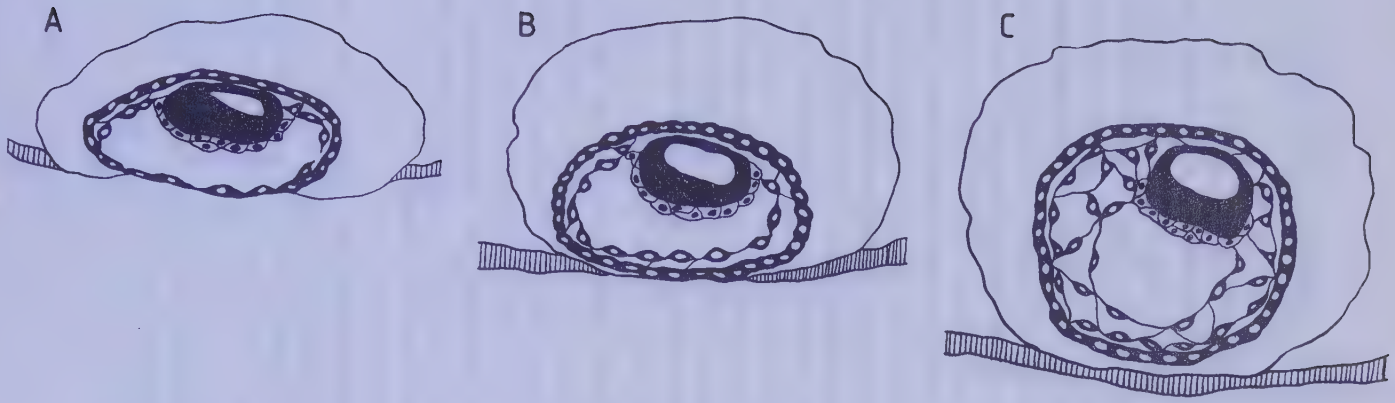
Der Ursprung der Zellen, die während der zweiten Entwicklungswoche innerhalb der Blastozystenhöhle auftreten, und ihre Rolle bei der Bildung von Dottersack und Chorion werden gegensätzlich beurteilt. Aus diesem Grunde wird auch der Begriff "Exocoel" in der Literatur auf der einen Seite für den PDS und andererseits für die Chorionhöhle verwendet. Unter den Stichworten "Mesoblastdelamination" und "Entodermproliferation" sollen die Auffassungen im folgenden einander gegenübergestellt werden.

3.2.1 Bildung des Primären Dottersackes durch Mesoblastdelamination

Die Auffassung, die sich heute in den meisten Lehrbüchern durchgesetzt hat, spricht von diesen Zellen als mesenchymalen, mesodermalen oder mesoblastischen Zellen. Sie läßt sich zurückverfolgen bis auf STREETER ('26), der bei der Nachuntersuchung des "Miller"-Embryos in der Blastozystenhöhle "primary mesoblast" fand, bevor ein Primitivstreifen entstanden war, der als Bildungszentrum des embryonalen Mesoderms gilt. STREETER sah die Möglichkeit, daß dieses Zellmaterial entweder schon während der Furchung und Höhlenbildung vom Embryonalknoten ausgegliedert würde, oder daß es vom Trophoblasten abstamme. "Since it is, in reality, so largely concerned in the differentiation of the trophoblastic structures, the latter is the more probable explanation" (STREETER '26, S.39).
HERTIG verfolgte unter STREETERs Anleitung diesen Ansatz weiter und kam zu der Auffassung, daß beim Rhesusaffen und beim Menschen extraembryonales (primäres) Mesoderm und Angioblasten gleichzeitig vom Choriontrophoblast durch "Delamination und Differenzierung" gebildet werden (HERTIG '35).
Mit Delamination kann man einen Vorgang bezeichnen, bei dem durch das Auftreten von Spalten oder Schlitzen in einer Zellmasse schrittweise eine Trennung der oberflächlichen von den tiefergelegenen Zellen ohne Zellwanderung erfolgt (PASTEELS '45).
HEUSER beschrieb 1938 beim Rhesusaffen unmittelbar nach der Implantation Zellen in Delamination von der inneren Ober-

fläche des verdickten Trophoblasten in der Nähe des Embryonalknotens. Diese Zellen stehen zwar in Verbindung mit dem embryonalen Entoderm, sind aber unterschiedlich gefärbt. Im weiteren zeigen sich auch am abembryonalen Trophoblast delaminierende Zellen, die am 13. Tag eine vollständige Membran bilden, die PDS - oder HEUSER-Membran. Weil nur ein Teil davon zum späteren Dottersack wird, nennt HEUSER diesen Raum in der Blastozyste auch Exocoelblase und dessen Wand Exocoelmembran. Durch die Ausdehnung der Blastozyste und fortschreitende Delamination entsteht dann zwischen Trophoblast und HEUSER-Membran ein maschenartiges Netzwerk (Abb. 11).

Diese Deutung wurde zur Grundlage der Arbeit von HEUSER und STREETER '41 über den Rhesusaffen. Eine entsprechende Vorstellung entwickelten darauf an menschlichen Embryonen HERTIG und ROCK '41; DIBLE und WEST '41; DAVIES '44; HERTIG '45, '68; HERTIG und ROCK '45, '49; HERTIG et al. '56; STARCK '56a,b, '75; MAZANEC '59.
Unabhängig davon, ob das besagte Gewebe "Chorion- oder primäres Mesoderm" (HERTIG '68), "primitives mesoblastisches Retikulum" bzw. "extraembryonaler Mesoblast" (HEUSER und STREETER '41), oder "primäres Mesenchym" (STARCK 56b, '75) genannt wird, entwickeln die Autoren ihre Auffassung immer auf Grund der Lagebeziehung von Mesoblast und Trophoblast. So beschreiben HERTIG und ROCK ('41) enge strangartige Verbindungen von "Mesoblastzellen" und Trophoblastzellen, die sich zum Teil in Mitose befinden. Der Differenzierungsgrad nimmt dabei deutlich mit dem Abstand vom Trophoblasten zu, und auffällig ist, daß solche Befunde meist am abembryonalen Pol aufgezeigt werden.
Damit war für den Rhesusaffen und den Menschen eine Entwicklung beschrieben, die mit den Verhältnissen bei anderen Säugern nicht übereinstimmte. Um eine vergleichende Diskussion der Befunde bzw. einen Begründungsversuch für diese vermeintliche Sonderstellung haben sich sowohl HEUSER und STREETER als auch HERTIG und ROCK nie bemüht.



A Delamination und Differenzierung einzelner extraembryonaler Mesoblastzellen vom Zytotrophoblasten und Verbindung zum embryonalen Entoderm.

B Zusammenschluß der einzelnen Mesoblastzellen zur Primären Dottersackmembran.

C Durch fortgesetzte Delamination kommt es zur Bildung eines mesoblastischen extraembryonalen Retikulums.

Abb. 11

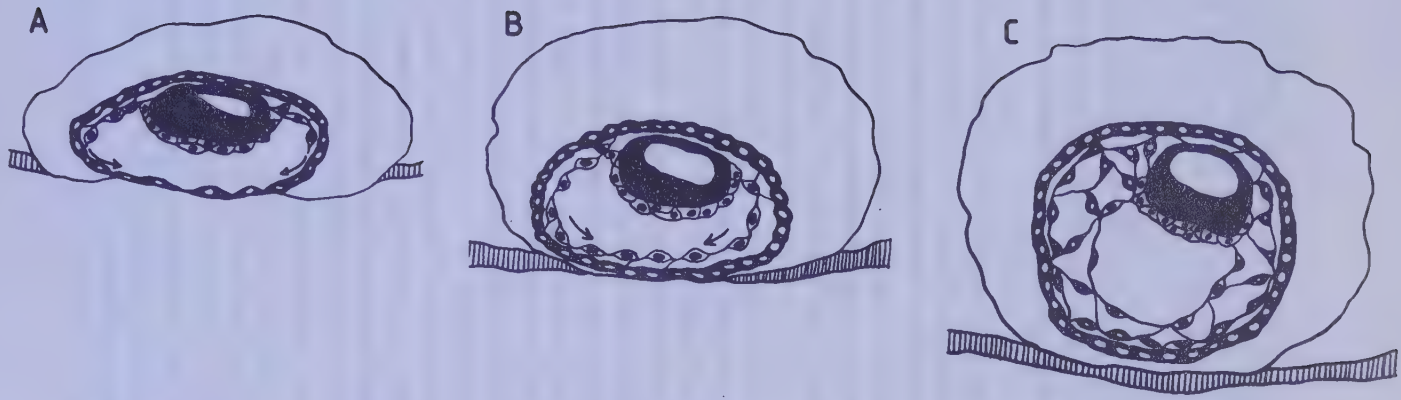
Dottersackbildung durch Mesoblastdelamination vom Trophoblast.

3.2.2 Bildung des Primären Dottersackes durch Entodermproliferation

Ohne weitere Begründung stellte HEUSER allerdings 1941 (in HEUSER und STREETER '41) seine Befunde beim Rhesusaffen im Gegensatz zu STREETER und seiner eigenen älteren Auffassung ('38) in einem anderen Zusammenhang dar. Während STREETER die ersten "Mesoblastzellen" eindeutig als delaminierte Trophoblastzellen betrachtet, hält es HEUSER für wahrscheinlicher, daß es sich um vom embryonalen Entoderm abstammende, ausgewanderte extraembryonale Entodermzellen handelt. Diese entodermale Auskleidung der Blastozystenhöhle ist beim Rhesusaffen am 11. bis 12. Tag abgeschlossen. "Mesoblasten" treten zusätzlich um den 10. Tag am Rande des Embryonalknotens auf und finden sich dann zunehmend in dem durch Flüssigkeit sich erweiternden Zwischenraum zwischen der entodermalen PDS-Membran und dem Trophoblasten als maschenartiges Retikulum (Abb. 12).
Diese Sichtweise von der entodermalen Auskleidung der implantierten Blastozyste entspricht dem allgemeinen Bild der Säugerentwicklung grundsätzlich und wird von vielen Autoren vertreten (STRAUSS '45, HENDRICKX '72, HAMILTON et al. '76).

Erst LUCKETT ('74, '78) griff diese Fragestellung wieder auf und bestätigt nach einer erneuten Untersuchung entsprechender Carnegie-Exemplare vom Rhesusaffen und Menschen die HEUSERsche Sichtweise. Er betont, daß die Kontroverse auf die Unterscheidung von extraembryonalem Mesoblast und extraembryonalem Entoderm hinauslaufe und nennt 4 Annahmen, die zur Identifikation des genannten Gewebes als Mesoblast führen:

- seine "mesenchymale" Erscheinung,
- der angenommene Ursprung einzelner Zellen, die sich sekundär zu einer Membran (HEUSER) zusammenschließen,
- der Unterschied der Zellgestalt von "schuppenartigen Mesoblastzellen" im Gegensatz zu "kubischem, embryonalem Entoderm",
- die Annahme, daß dieses Gewebe zum Mesoblast der Kerne in den Chorionzotten beitragen würde.



A Proliferation von extraembryonalem Entoderm entlang der Innenseite des Zytotrophoblasten.

B Ausbildung der Primären Dottersackmembran.

C Zusätzliche Delamination vereinzelter Mesoblastzellen vom Zytotrophoblast und Bildung eines mesoblastischen Retikulums um den entodermalen Primären Dottersack.

Abb. 12

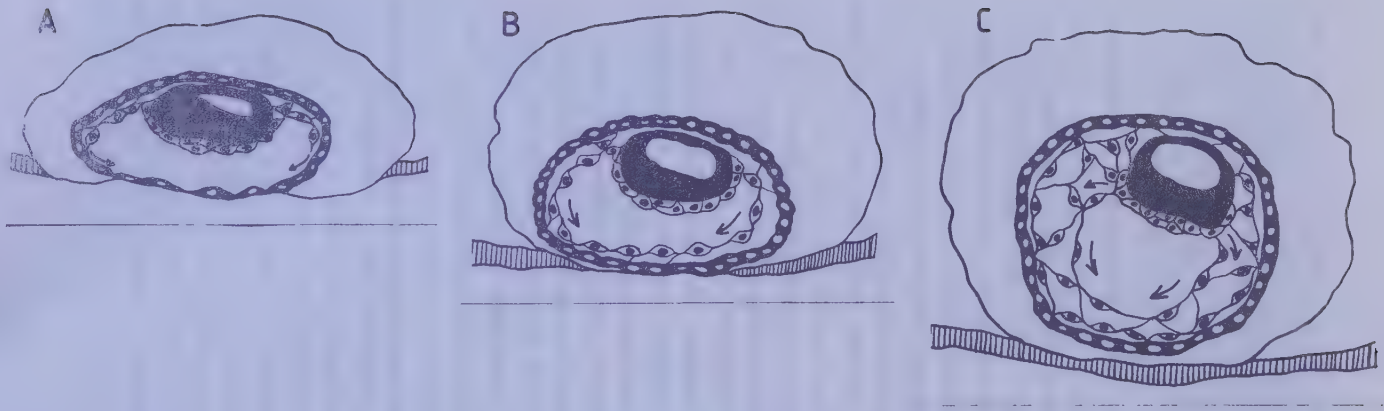
Dottersackbildung durch Entodermproliferation und Mesoblastdelamination vom Trophoblast.

LUCKETT meint, daß die ersten drei Punkte zusammenhängen mit der Schwierigkeit, Zellverbindungen zwischen den schuppenartigen Epithelzellen lichtmikroskopisch zu erkennen. Er verweist auf ENDERS ('71), der bei verschiedenen Säugerblastozysten eine extreme Ausziehung des extraembryonalen Entoderms festgestellt hatte. Beim Menschen sollen die Verhältnisse nach LUCKETT ('78) ebenso liegen und im Serienschnitt die Kontinuität einer entodermalen Membran schon lichtmikroskopisch zu verfolgen sein.
Die neuere EM-Untersuchung von ENDERS et al. ('78) über die Entwicklung des extraembryonalen Entoderms bei Maus und Ratte (siehe Abschnitt 2.4.4), die LUCKETT ('78) noch nicht berücksichtigen konnte, macht allerdings deutlich, daß auch ohne kontinuierliche Zellverbindungen extraembryonales Entoderm an der Innenseite der Blastozystenhöhle auftreten kann, indem einzelne Zellen wandern. ENDERS bestätigte aber eindeutig, daß embryonales und extraembryonales Entoderm zwar immer unterschiedliche Zellgestalten aufweisen, aber dennoch einen gemeinsamen Ursprung haben.
Dadurch wird ein zentrales Argument gegen die Proliferation von extraembryonalem Entoderm widerlegt. Ein entodermaler Ursprung der extraembryonalen Zellen wurde häufig abgelehnt, weil sie im Gegensatz zum kubischen embryonalen Entoderm mehr schuppenartigen Charakter haben, mit ihm zum Teil nicht in direkter Verbindung stehen oder einen krassen Übergang an der Verbindungsstelle aufweisen.
Hinzu kommt ein weiterer EM-Befund von einem 10-11 Tage alten menschlichen Embryo (KNOTH und LARSEN '72). Zwischen Zytotrophoblastzellen, die durch Desmosomen epithelartig fest untereinander verbunden sind, und extraembryonalem "Mesoblast" befindet sich eine deutliche Basalmembran, der die Zytotrophoblastzellen aufsitzen. Diese Beobachtungen entsprechen denen von ENDERS et al. ('78), die bei Maus und Ratte zwischen extraembryonalem Entoderm und Trophoblast die extrazelluläre Reichertsche Membran als Syntheseprodukt den extraembryonalen Entodermzellen zuordneten. Zusätzlich war eine Basalmembran der Trophoblastzellen vorhanden.
LUCKETT meint,daß damit eine Barriere für Delamination und

Differenzierung vom Trophoblasten nach innen nachgewiesen sei und dieser Entstehungsmodus entfalle. Er knüpft stattdessen an GERARD ('32) an und hält nicht nur die PDS-Membran für ein entodermales Derivat, sondern spricht bei dem gesamten Retikulum zwischen Trophoblast und PDS von "Entodermalem Maschenwerk" und erklärt dessen Entstehung folgendermaßen:

Im Anfang der Implantation ist die Ausdehnung der Blastozyste - insbesondere des Trophoblasten - vorübergehend gehemmt (Implantationskollaps). Das Entoderm wächst aber - wie schon im Stadium der freien Blastozyste - weiter. Da eine Ausdehnung nach außen nicht möglich ist, faltet sich das Entoderm ineinander und bildet ein Maschengewebe, dessen innerer Rand sich zu einer Membran ausbildet, die den PDS umschließt. Wenn im weiteren Verlauf die Blastozyste wieder wächst, entfaltet sich das Maschengewebe, bis am 12. Tag nur noch vereinzelte Stränge zu erkennen sind (Abb. 13).
LUCKETT sieht diese Entwicklung von entodermalem Retikulum im Zusammenhang mit dem Implantationsmodus und greift damit eine Beziehung auf, die HEUSER und STREETER ('41), STRAUSS ('45) und STARCK ('56 a, b, '75) allerdings mit anderen Begriffen schon angesprochen hatten. Es scheint, daß in der vergleichenden Embryologie die Menge des extraembryonalen "Mesoderms" mit der Vollständigkeit der interstitiellen Implantation und damit dessen Stoffwechselfähigkeiten zunehmen. Als Beleg für diese Vermutung kann LUCKETT ('78) Beispiele an Galago- und Fledermausarten anführen, bei denen ein Netzwerk bei interstitieller Implantation auftritt und bei oberflächlicher Implantation fehlt.

	oberflächliche Implantation	interstitielle Implantation	extraembryonales Retikulum
Galago demidovi	-	+	+
Galago senegalensis	+	-	-
Glossophaga soricina	-	+	+
Macrotus californicus	+	-	-



A Proliferation von extraembryonalem Entoderm entlang der Innenseite des Zytotrophoblasten.

B Ausbildung der Primären Dottersackmembran.

C Fortgesetzte Proliferation bis zur Bildung eines extraembryonalen Retikulums.

Abb. 13

Dottersackbildung durch Entodermproliferation.

Auch ein Vergleich der relativ geringen Menge von entodermalem Retikulum beim Rhesusaffen mit oberflächlicher Implantation und dessen ausgesprochen üppige Bildung beim interstitiell implantierenden Menschen und Schimpansen spricht für seine Hypothese.
Damit sind die beiden extremsten Auffassungen von der Dottersackentwicklung angedeutet:
- der mesoblastische Ursprung des "Dotter"sacks (STREETER '38, HERTIG '68, Abb. 11) und
- der entodermale Ursprung vom Retikulumgewebe innerhalb der Blastozystenhöhle, das allgemein als extraembryonaler "Mesoblast" bezeichnet wird (LUCKETT '78, Abb. 13).

Aus den EM-Studien über das primäre Entoderm von Maus und Ratte (ENDERS et al. '78) und aus den experimentellen Analysen der Zellabstammung (GARDNER '82, PAPPAIOANNOU '82) bestätigt sich die Auffassung von LUCKETT ('74, '78), daß es sich bei der zur Diskussion stehenden Zellart in der Blastozystenhöhle nicht um vom Trophoblast delaminierte Mesoblastzellen sondern um extraembryonale Entodermzellen handelt.
Damit gewinnt die Frage nach der Entstehung des extraembryonalen Mesoblast, der als Chorionmesoblast bei der Zottenbildung und als Hüllmesoblast von Amnion und Dottersack in der 3. Woche in Erscheinung tritt, wieder neu an Bedeutung.

3.2.3 Die Entstehung des extraembryonalen Mesoblast

LUCKETT greift mit seiner Vorstellung von der Entstehung des extraembryonalen Mesoblast ('78) zurück auf HILL und FLORIAN. FLORIAN ('33) stellte im Anschluß an die Darstellung der Primatenentwicklung von HILL ('32) wie STREETER ('26) das Auftreten von Mesoderm noch vor dem Auftreten des Primitivstreifens bei den damals "jüngsten" menschlichen Embryonen fest (Teacher Bryce I, KLEINHANS, SCH, MILLER, MÜLLER). In etwas älteren Exemplaren (WERNER, FETZER, PETERS, BENECKE) fand er - wie HILL ('32) bei verschiedenen Primaten - eine Verbindung von extraembryonalem Mesoderm und Ektoderm in einem Bereich kaudal von der Anlage der Kloakenmembran und nahm daraufhin

an, daß in diesem Ektodermbereich - wenigstens ein Teil - des extraembryonalen Mesoderms gebildet wird, um dann auszuwandern.

Während FLORIAN diese Proliferationszone nicht als Teil des Primitivstreifens betrachtet, da sie durch eine Kloakenmembran davon getrennt sei, hält LUCKETT ('78) die Existenz einer Kloakenmembran vor dem Auftreten der Allantoisanlage für fraglich und spricht von der besagten Zone doch als frühzeitige Primitivstreifenbildung.

HENDRICKX ('72), O'RAHILLY ('73 und HAMILTON et al. ('76) sehen in dieser Vorstellung von der Entstehung des extraembryonalen Mesoblast eine Möglichkeit, die durch die vergleichende Embryologie bekräftigt wird und durch zusätzliche Befunde gesichert werden müßte. LUCKETT ('78) versucht diese Befunde mit einigen neu beschriebenen menschlichen Exemplaren vom 13. Tag zu liefern (siehe Abschnitt 3.4) und lehnt die Theorie von der Mesoblastdelamination ab.

STARCK ('56b) versucht, beide Versionen als Ergänzungen zu betrachten. Er meint, daß auch beim Rhesusaffen (HEUSER und STREETER '41) eine kaudale Proliferationszone gefunden wurde, die bei Prosimiern (z.B. Tarsius), Cercopithecidae (z.B. Rhesus) und Hominoidae (Mensch) in unterschiedlichem Ausmaß zum Haftstielmesoderm beitragen könne, während der Beitrag zum Mesoblast des Chorions noch dahingestellt sei.

Die von STIEVE ('26) - in Ermangelung geeigneter Stadien - entwickelte Ansicht, daß schon während der Furchungen im Morulastadium neben Embryo- und Trophoblast "Morulamesoderm" entstehen würde, hat sich als falsch herausgestellt.

Der Deutlichkeit wegen soll hier von "extraembryonalem Mesoblast" im Gegensatz zum "embryonalen Mesoderm" gesprochen werden, das sich in der 3. Woche in der Keimscheibe bildet.

3.3 Menschliche Exemplare des Stadium 5 (Tab. 4)

Im folgenden soll die Entwicklung von Blastozystenhöhle und PDS an Hand entsprechender Carnegie- und anderer Exemplare dargestellt und dazu die Originalbeschreibungen und deren Revision von LUCKETT ('78) verglichen werden. Die Vorgänge

Tab. 4

Stadium	Exemplar	Autor	Alter (Tage)	Abb.
5a	C 8020	HERTIG+ROCK '45	7,5	14
5a	C 8225	HERTIG+ al. '56	7,5	15
5a	C 8155	HERTIG+ROCK '49	8	16
5b	C 8215	HERTIG+ al. '56	9	17
5b	C 8171	HERTIG+ROCK '49	9	18
5b	C 8001	HERTIG+ROCK '45	9	19
5c	Davies-Harding	DAVIES '44	10	20
5c	C 7699	HERTIG+ROCK '41	11	21
5c	Miller	STREETER '26	11	22
5c	Dible-West	DIBLE+WEST '41	11,5	23
5c	C 7700	HERTIG+ROCK '41	12	24
5c	C 8330	LUCKETT '78	12	25

Tab. 5

Stadium	Exemplar	Autor	Alter (Tage)	Abb.
6	Ca 9250	Luckett '78	13	26
6	Ca 8905	Luckett '78	13	27
6	Ca 8672	LUCKETT '78	13	28
6	Ca 6900	LINZENMEIER '14	13	29
6	Torpin	KRAFKA '41	13	30
6	Ca 7801	HEUSER+ al. '45	13,5	31
6	Yale	RAMSEY '38	13,5	32
6	Ei EB	FABER '40	14	33
6	Edwards-Jones-Brewer	BREWER '38	15	34

Tab. 6

Stadium	Exemplar	Autor	Alter (Tage)	Abb.
7	Ca 7802	HEUSER+ al. '45	16	38
8	C 5960	HEUSER '32	18	47
8	Jones-Brewer I	JONES+BREWER '41	18,5	39
8	Ca 8671	LUCKETT '78	19	40
9	Ca 1878	INGALLS '20	20	41
9	Da 1	LUDWIG '28	21	48

Ausgewählte menschliche Exemplare der Stadien 5 - 9

im dorsalen Bereich des Keimes werden im Abschnitt "4. Amnion" beschrieben.

3.3.1 Stadium 5a: Kompakter Trophoblast

3.3.1.1 C 8020 (HERTIG und ROCK '45, Abb. 14)

In der kollabierten Blastozystenhöhle dieses 7,5 Tage alten Exemplars liegt eosinophiles Präzipitat. Das embryonale Entoderm ist im Zentrum mehrschichtig aus kleinen, dunkel gefärbten Zellen mit Vakuolen und unscharfen Zellgrenzen. Es geht am Epiblastrand in eine Zellschicht über. Diese Zellen stehen nach HERTIG und ROCK ('45) mit einigen "Mesoblastzellen" in Verbindung, die sich vereinzelt vom Trophoblast abspalten sollen. Mit Bezug auf HEUSER und STREETER ('41) räumen die Autoren aber auch ein, daß diese Zellen vom Entoderm stammen könnten (Schnitt 6-5-9).
LUCKETT ('78) zeigt an einem anderen Schnitt (6-4-3), daß die von HERTIG und ROCK als vereinzelte beschriebenen Zellen in einem epithelialen Zusammenhang stehen und sich deutlich vom darüberliegenden Trophoblasten unterscheiden. Er sieht sie als ausgewanderte extraembryonale Entodermzellen an, die die Blastozystenhöhle schon etwa zur Hälfte umwachsen haben. Mitosen als Zeichen für Proliferationstätigkeit sind allerdings nicht zu finden.

3.3.1.2 C 8225 (HERTIG et al. '56, Abb. 15)

Die Keimscheibe dieses ebenfalls 7,5 Tage alten, nur kurz beschriebenen Exemplars ist breiter und der Kollaps der Blastozystenhöhle noch vollständiger als bei C 8020. Während der Hypoblast im Zentrum aus einschichtigen kubischen Entodermzellen besteht, ist die Proliferation der diskutierten Zellen in der Blastozystenhöhle weiter fortgeschritten. Aus der photographischen Darstellung ergibt sich ein Zusammenhang über Zellfortsätze zum Trophoblast als auch zum Hypoblast.

3.3.1.3 C 8155 (HERTIG und ROCK '49, Abb. 16)

Bei diesem schon fast vollständig implantierten etwa 8 Tage alten Exemplar ist die Blastozystenhöhle fast vollständig von der massigen gewölbten Keimscheibe ausgefüllt, die im Zentrum ventral aus zwei Schichten des kubischen Entoderms gebildet wird, das sich zu den Rändern abflacht. Daneben liegen noch einige "Mesoblastzellen", so daß von der Blastozysten-"höhle" wenig übrig bleibt.

3.3.1.4 Zusammenfassung des Stadium 5a

Bei allen Exemplaren des Stadiums 5a ist die Blastozysten-

Abb. 14-16

Sämtliche Exemplare des Stadium 5a nach ihrem Entwicklungsgrad angeordnet und auf den gleichen Maßstab vergrößert. (Senkrecht schraffiert- Endometrium diagonal breit schraffiert- Trophoblast; diagonal eng schraffiert Entoderm; schwarz- Embryoblast; punktiert- Zellfortsätze des extraembryonalen Retikulums).

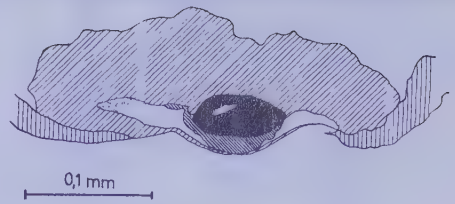


Abb. 14

C 8020 (HERTIG und ROCK '45)

Jüngstes menschliches Exemplar im Stadium der Implantation. Die Amnionhöhle entsteht als Spalt innerhalb des Embryonalknotens. Die Blastozystenhöhle ist mit der Implantation kollabiert. Darin liegen erste Ausläufer von extraembryonalem Retikulum (Abbildung nach LUCKETT '78, Fig. 14).

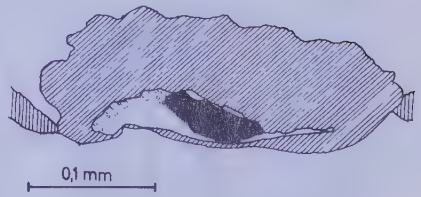


Abb. 15

C 8225 (HERTIG et al. '56)

Die Anlage der Amnionhöhle liegt zwischen Trophoblast und Epiblast, dessen Zellen sich scheibenartig anordnen. Die kollabierte Blastozystenhöhle ist dorsal von extraembryonalem Retikulum ausgefüllt.

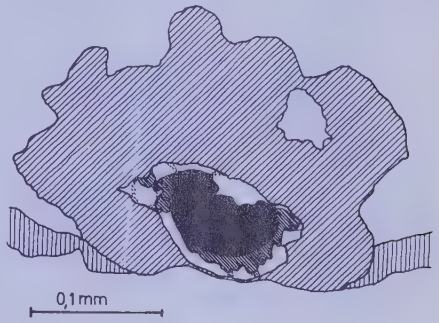


Abb. 16

C 8115 (HERTIG und ROCK '49)

Der Embryoblast zeigt die charakteristische, nach dorsal konvergierende Anordnung seiner Zellen zur Keimscheibe. Dadurch wird die Amnionhöhle erweitert. Die Blastozystenhöhle ist fast vollständig von der Keimscheibe und von extraembryonalem Retikulum ausgefüllt. Im Trophoblast liegt eine erste Lakune. (Abbildung nach LUCKETT '75, Fig. 9).

höhle mit der Implantation kollabiert und enthält neben der Keimscheibe einige Zellen, die zum Teil mit dem embryonalen Entoderm über Fortsätze und zum Trophoblasten durch ihre Nähe in Verbindung stehen.

3.3.2 Stadium 5b: Lakunen im Trophoblast

3.3.2.1 C 8215 (HERTIG et al. '56, Abb. 17)

LUCKETT ('78) hat dieses von HERTIG et al. ('56) nur kurz dargestellte, 9 Tage alte Exemplar etwas ausführlicher beschrieben. Es ist vollständiger implantiert als die jüngeren Exemplare, und die Blastozystenhöhle hat sich schon wieder etwas ausgedehnt. In ihrem Zentrum liegt die zweischichtige Keimscheibe mit einer gut ausgebildeten Amnionhöhle. Innerhalb der Blastozystenhöhle sind peripher verschiedene Zellstränge und vereinzelte Zellen zu sehen, die nur am abembryonalen Pol in Berührung mit dem Trophoblasten stehen. Am embryonalen Pol sind sie deutlich mit der Keimscheibe verbunden. Diese Zellen bilden in der Blastozystenhöhle eine Membran, deren Durchgängigkeit aus dem veröffentlichten Mikrophoto (LUCKETT '78, Plate 5, Fig. 16, S. 85) allerdings nicht ersichtlich ist. Diese Membran kommt nach LUCKETT ('78) durch Proliferation von Entoderm an der Innenseite des Trophoblasten zustande und umschließt den PDS. Die Zellstränge unmittelbar neben der Keimscheibe sollen durch fortgesetzte Entodermproliferation entstanden sein und den Anfang eines entodermalen Maschenwerkes darstellen.

3.3.2.2 C 8171 (HERTIG und ROCK '49, Abb. 18)

Die ovalrunde Blastozystenhöhle (9 Tage) wird ausgekleidet von strangartigen Zellverbänden, die deutlich mit den Rändern der Keimscheibe und am abembryonalen Pol über zahlreiche Fortsätze zum Zytotrophoblasten Verbindung haben. HERTIG und ROCK ('49) belegen mit diesem Exemplar ihre Delaminationstheorie und die Entstehung der "Exocoelmembran", während LUCKETT ('78) dieses Exemplar nicht anspricht.

3.3.2.3 C 8004 (HERTIG und ROCK '45, Abb. 19)

In der im Querschnitt unregelmäßigen aber in der Aufsichtsrekonstruktion ovalen Blastozystenhöhle dieses 9-Tage-Exemplars sind Reste einer Blutung aus mütterlichen Gefäßen zu sehen. Im Vergleich zu jüngeren Stadien sind nur wenige "Mesoblastzellen" erkennbar, die z.T. epithelartig angeordnet in Verbindung mit dem embryonalen Entoderm stehen und auch laut HERTIG und ROCK von dort stammen können. Andere Zellen dieser Art liegen am abembryonalen Pol in der Nähe des Trophoblast. Das embryonale Entoderm sitzt wie in allen bisher erwähnten Fällen als kappenförmiger Zellhaufen aus polymorphen Zellen dem Epiblast auf.

Abb. 17-19

Sämtliche Exemplare des Stadium 5b auf den gleichen Maßstab vergrößert.

Abb. 17

C 8215 (HERTIG et al. '56)

Im Trophoblast entstehen an vielen Stellen gleichzeitig Lakunen. Die Amnionhöhle ist verschlossen. Die gesamte Blastozystenhöhle ist locker von Zellen des extraembryonalen Retikulums und ihren Fortsätzen durchzogen (Abbildung nach LUCKETT '78, Fig.16).

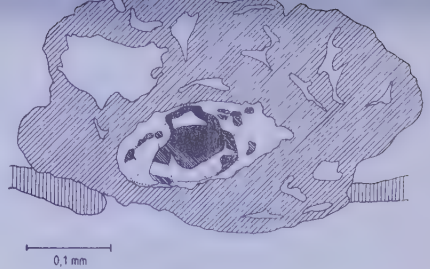


Abb. 18

C 8171 (HERTIG und ROCK '49)

Der Einnistungsort ist durch einen Koagulationspfropf teilweise verschlossen (waagerecht eng schraffiert). Die Amnionhöhle liegt dorsal von der stark gewölbten Keimscheibe. Die Zellen des extraembryonalen Retikulums bilden die durchgängige Wand des Primären Dottersackes.

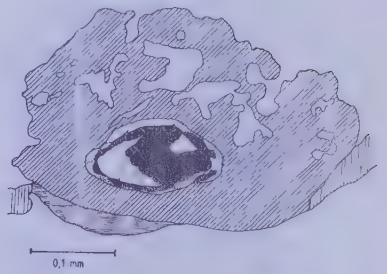
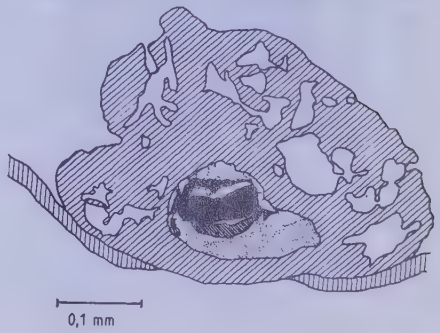


Abb. 19

C 8004 (HERTIG und ROCK '45)

In der Blastozystenhöhle und in der Amnionhöhle befinden sich die Reste einer Blutung aus mütterlichen Gefäßen (punktiert). Die Bildung von extraembryonalem Retikulum ist vergleichsweise gering.



3.3.2 4 Zusammenfassung des Stadium 5b

Die Blastozystenhöhle aller Exemplare des Stadium 5b ist wieder auf dem Weg der Restitution und erscheint gedehnter, manchmal nahezu rund. Die Bildung von extraembryonalem Retikulum ist ähnlich der Amniogenese (siehe Abschnitt 4.3.2) unterschiedlich weit forgeschritten. Daß alle 9 Tage alten Exemplare, wie LUCKETT ('78) behauptet, eine komplette Entodermauskleidung der Blastozystenhöhle zeigen sollen, kann aus den vorliegenden Darstellungen (vor allem für C 8004) nicht sicher bestätigt werden. Zu finden sind strangartige Zellverbindungen, die mit embryonalem Entoderm und abembryonalem Trophoblast verbunden sind. Auch Mitosen als Zeichen erhöhter Proliferation liegen im Entoderm während der Stadien 5a und 5b in keinem Exemplar vor.

3.3.3 Stadium 5c: Kommunizierende Lakunen

Während in den Stadien 5a und 5b (7. - 9. Tag) die gerade implantierten Embryonen bei der Untersuchung des Endometriums oft erst nach der Fixierung zu erkennen waren (HERTIG und ROCK, '45, '49), sind die Exemplare des Stadiums 5c (10. - 12. Tag) zum Teil schon vorher mit bloßem Auge sichtbar. Darum liegen für die folgenden Stadien erheblich mehr Exemplare vor, von denen auch einige außerhalb der Carnegie-Sammlung angesprochen werden sollen, die LUCKETT bei seiner Revision nicht berücksichtigte. Die Reihenfolge der Exemplare geht dabei zurück auf MAZANEC ('59) und O'RAHILLY ('73).

3.3.3.1 "Davies-Harding-Ovum" (DAVIES '44, Abb. 20)

In diesem jüngsten Exemplar des Stadiums 5c (10 Tage) ist die PDS-Membran schon vollständig, obwohl ihre abgeflachten Zellen nur über sehr dünne Fortsätze miteinander in Verbindung stehen. Zwischen dieser Membran und dem Trophoblasten besteht ein lockeres Netzwerk aus sternförmigen "primitiven Mesoblastzellen", die am embryonalen Pol auch mit dem Amnion in Verbindung stehen. Die dünne PDS-Membran geht abrupt in die kubischen Entodermzellen über, was DAVIES dazu bewegt, vom Trophoblastursprung des PDS und der "Mesoblastzellen" und vom Ektodermursprung des embryonalen Entoderms auszugehen. Der Zuwachs von "Mesoblast" soll durch fortlaufende Delamination vom Zytotrophoblasten, aber auch durch Proliferation der schon entstandenen "Mesoblastzellen" zustande kommen. Mitosen sind im "Mesoblast", in der PDS-Membran und in den Entodermzellen zu finden. Im PDS und in der Chorionhöhle liegt gleichermassen eosinophiles Präzipitat.

3.3.3.2 C 7699 (HERTIG und ROCK '41, Abb. 21)

Bei dem 11 Tage alten Exemplar ist deutlich eine zusammenhängende, aber streckenweise gefensterte PDS-Membran in Verbindung

Abb. 20-26

Exemplare des Stadium 5c auf den gleichen Maßstab vergrößert.

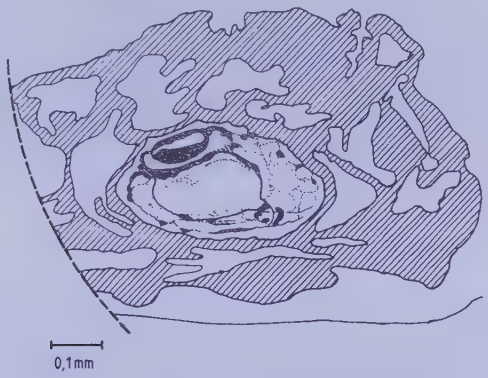


Abb. 20

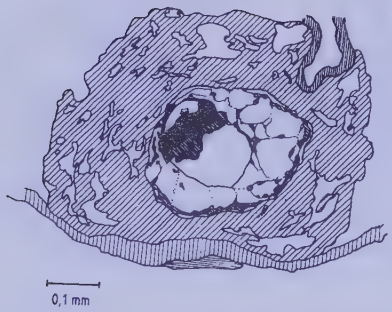


Abb. 21

Abb. 20

" Davies- Harding- Ovum " (DAVIES '44)

Die Wände des Primären Dottersackes (PDS) und der Amnionhöhle sind vollständig ausgebildet. Die Proliferation des extraembryonalen Entoderms ist bis zur Bildung eines Netzwerkes in der Blastozystenhöhle fortgeschritten.

Abb. 21

C 7699 (HERTIG und ROCK '41)

Am embryonalen Pol hat der Trophoblast ein mütterliches Gefäß umwachsen (senkrecht eng schraffiert). Typisches Exemplar für das frühe Stadium 5c mit einem kleinen PDS und ausgeprägtem extraembryonalen Retikulum.

mit dem Hypoblast zu erkennen, die gleichzeitig über ein maschenartiges Retikulum mit dem Zytotrophoblast versponnen ist. Am abembryonalen Pol ist der Trophoblast im Vergleich zum embryonalen Pol noch relativ undifferenziert, und in diesem mitosenreichen Bezirk sind Trophoblast- und extraembryonale Retikulumzellen eng benachbart. Im PDS, der etwa im Zentrum der fast runden Blastozystenhöhle liegt, findet man deutlich weniger eosinophile Granula als in der Anlage der Chorionhöhle. Die Zellen der PDS-Membran sind abgeflacht, die des Retikulums z. T. sternförmig und die des embryonalen Entoderms einheitlich kubisch.

3.3.3.3 "Miller-Embryo" (STREETER '26, Abb. 22)

Die Beurteilung des PDS und der Anlage der Chorionhöhle ist beim "Miller-Embryo" durch die unvollständige Schnittserie und Fixierungsartefakte erschwert. Allerdings ist gerade auf Grund einer derartigen, bis zum embryonalen Pol durchgehenden Schrumpfungslücke zwischen Trophoblast und extraembryonalem Retikulum fragwürdig, ob die hier erstmalig postulierte Delaminationstheorie zutrifft, oder ob nicht die weiten Spalträume gegen eine Verbindung zwischen extraembryonalem Retikulum und Trophoblast sprechen.

3.3.3.4 "Embryo Dible-West" (DIBLE und WEST '41, Abb. 23)

Beim 12 Tage alten Embryo Dible-West ist - wie auch bei den folgenden Exemplaren des späten Stadiums 5c - ein maximal ausgebildeter PDS im Zentrum der Blastozystenhöhle zu sehen, die in diesem Falle insgesamt etwas abgeflacht ist. Innerhalb des PDS liegen - im Gegensatz zu vergleichbaren Exemplaren - mehrere versprengte Zellen. Die Zellen der PDS-Membran stehen mit dem embryonalen Entoderm in Verbindung, sollen aber vom Trophoblasten abstammen. Hypoblast und Epiblast sind extrem weit voneinander getrennt.

3.3.3.5 C 7700 (HERTIG und ROCK '41, Abb. 24)

Der PDS ist maximal gedehnt und fast vollständig rund. Er liegt ungefähr konzentrisch in der ebenfalls runden Blastozystenhöhle, so daß die Keimscheibe mit der kleinen Amnionhöhle exzentrisch zwischen beiden liegt. Die PDS-Membran ist zwar zusammenhängend, aber vorwiegend am abembryonalen Pol gefenstert. An diesen Stellen ist eosinophile Granula auch im Inneren des PDS zu finden. HERTIG und ROCK sehen in der ausgeprägten Fensterung ein mögliches Vorzeichen ihrer baldigen Auflösung. Die Zellen des PDS gehen deutlich in den Hypoblast über. Obwohl dieser Übergang als ziemlich abrupt beschrieben ist, zeigen alle veröffentlichten Abbildungen einen kontinuierlichen Übergang. Im Entoderm sind einige Mitosen zu sehen.

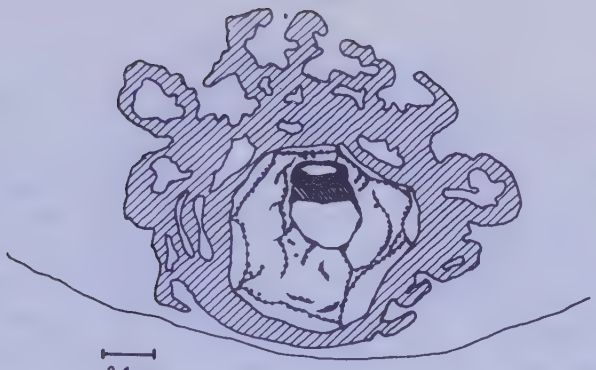


Abb. 22

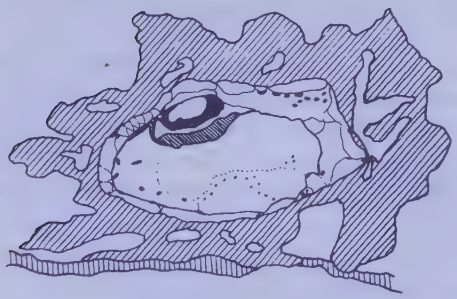


Abb. 23

Abb. 22

" Miller- Embryo " (STREETER '26)

Zwischen Trophoblast und extraembryonalem Retikulum liegen bis auf wenige Anhaftungspunkte durch die Verarbeitung bedingte Schrumpfungslücken.
(Abbildung nach einem Schema von HERTIG und ROCK '41, Fig.3).

Abb. 23

" Embryo Dible-West" (DIBLE und WEST '41)

Während Abb. 20 bis 22 Exemplare des frühen Stadiums 5c mit kleinem PDS aufweisen, haben alle Exemplare des späten Stadiums 5c einen großen PDS (Abb. 23-25). Bei diesem Exemplar liegen auch im Inneren des PDS einzelne versprengte Entodermzellen. Entoderm und Ektoderm sind vollständig voneinander getrennt.

3.3.3.6 C 7950, C 8558, C 8330 (HERTIG et al. '56, LUCKETT '78, Abb. 25)

Bei diesen nur kurz beschriebenen Exemplaren, alle ca. 12 Tage alt, liegen ähnliche Verhältnisse vor. Während der PDS bei allen maximal ausgebildet ist, gibt es - wohl auch entsprechend der Schnittführung - Unterschiede in der Gestaltung der Keimscheibe. LUCKETT ('78) sieht in zwei wahrscheinlich longitudinal geschnittenen Exemplaren (C 7950, C 8330) erste axiale Strukturen in Form einer Entodermverdickung am zukünftigen kranialen Pol und eine Ektodermverdickung am zukünftigen kaudalen Pol, die er als frühzeitige Primitivstreifenanlage und Ursprung der extraembryonalen Mesoblastbildung auffaßt.

3.3.3.7 Zusammenfassung des Stadium 5c: Maximale Ausdehnung des PDS und Orientierung der Keimscheibe

Im Anfang des Stadiums 5c ist bei allen Exemplaren die Bildung von extraembryonalem Entoderm bis zu einem Maschenwerk fortgeschritten, das einen kleinen PDS umschließt. Bei allen Exemplaren des späten Stadiums 5c hat sich der PDS ausgedehnt und nimmt den größten Teil der Blastozystenhöhle ein. Der menschliche Embryo zeigt in dieser Phase eine deutliche Ähnlichkeit mit anderen Säugerblastozysten, allerdings mit dem Unterschied, daß zwischen PDS und Trophoblast in unterschiedlichem Ausmaß entodermales Retikulum auftritt.
In dieser Entwicklung ist auffällig, daß während der Faltung des extraembryonalen Entoderms an dessen innerer Zone die geschlossene PDS-Membran entsteht und dem zunehmenden Druck im PDS standhält, so daß die Keimscheibe am 12. Tag auf dem prallen Dottersack aufgespannt ist. NEW ('66) wies schon darauf hin, daß der entsprechenden Struktur beim Hühnchen eine wesentliche Gestaltungsfunktion zukommt. In der in-vitro-Kultur entwickelt sich die Keimscheibe (Blastoderm) nicht, wenn die Vitellinmembran nicht straff gespannt ist.
Auffällig ist außerdem, daß das extraembryonale Retikulum am abembryonalen Pol eine deutliche Verdichtung zeigt (Abb. 24) und den PDS an dieser Stelle im Trophoblast verankert.

In einigen Exemplaren des späten Stadiums 5c und in denen des frühen Stadiums 6 läßt sich, noch bevor die mediane Achsengestaltung durch den Primitivstreifen beginnt, in der Aufsicht

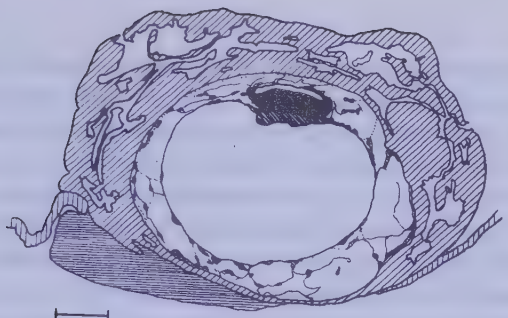


Abb. 24

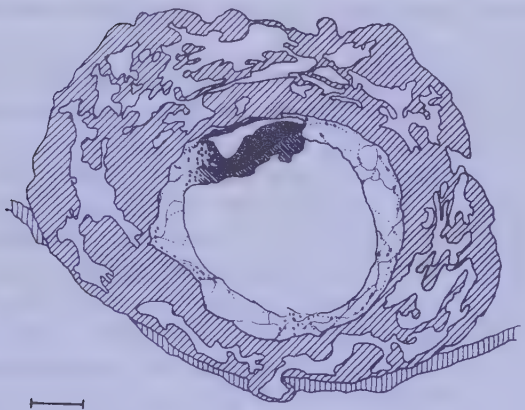


Abb. 25

Abb. 24

C 7700 (HERTIG und ROCK '41)

Am abembryonalen Pol ist das extraembryonale Retikulum verdichtet. Die Amnionhöhle wird durch die Ausdehnung des PDS zu einem Spalt zusammengedrängt. Im Trophoblast ist die Ausbildung von Verbindungen zwischen den Lakunen zu erkennen. Es handelt sich bei dieser Ansicht vermutlich um einen Transversalschnitt.

Abb. 25

C 8330 (LUCKETT ' 78)

Longitudinalschnitt.Die Keimscheibe zeigt kaudal die ersten Anzeichen der Proliferation von extraembryonalem Mesoblast. Das Entoderm ist dagegen kranial verdickt.

eine Symmetriebildung an der peripheren Keimscheibenkontur erkennen. Sie ist im ausgeprägten Stadium birnenförmig, wobei sich aus der schmaleren Breitseite das kaudale Ende entwickelt. Die für die kommende "Woche" charakteristische axiale Keimscheibe zeigt sich also zuerst an ihrer peripheren Kontur und dann an ihrer zentralen Gestaltung. Damit hat der Embryo neben seiner ventralen und dorsalen Orientierung während der Blastozystenbildung eine kraniale (rostrale) und kaudale, ebenso wie eine rechte und linke Seite bekommen (O'RAHILLY '70). Von nun an ist für die Schnittserie von Bedeutung, ob es sich um longitudinale (sagittale) oder transversale Schnittrichtung handelt.
Ob die Determination der Achsenanlage in der Keimscheibe und die Determination ihres kranialen und kaudalen Pols gleichzeitig oder unmittelbar aufeinanderfolgt, ist noch ungeklärt (McLAREN '76). Die Symmetriebildung in der peripheren Kontur vor dem Auftreten der zentralen Achse spricht eher dafür, daß es sich um einen gemeinsamen Prozeß handelt. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß ANCEL und REYS-BRION ('56) und SNOW ('76) bei der Maus darauf hinweisen, daß die Keimscheibenachse fast immer senkrecht zur Achse des Uterus liegt. Aus Fusionsexperimenten von GARDNER ('72b) bei der Maus geht hervor, daß bis zur Implantation die Lage des Embryonalknotens und die Achse der Keimscheibe noch nicht determiniert sind. Möglich wäre daher, daß sich die Keimscheibenachse so entwickelt, daß sie senkrecht zur Uterusachse ausgerichtet ist.

3.4 Exemplare des Stadium 6

Während im späten Stadium 5c der PDS den weitaus größten Teil der Blastozystenhöhle ausfüllt, zeigen die Exemplare des Stadiums 6 einen "Sekundären Dottersack" (SDS), der z.T. kleiner als die Amnionhöhle ist (siehe O'RAHILLY '73, seine Fig. 26). Im frühen Stadium 6 oder schon im Übergang vom Stadium 5c zu 6 findet die Umwandlung des PDS in den SDS statt, die sehr abrupt vor sich gehen muß. Entsprechend der relativ wenigen und mehrdeutigen Befunde aus dieser Übergangszeit war die

Diskussion um den Modus umso vehementer und kontroverser. Sie soll in ihren Schwerpunkten im Anschluß an die Exemplarbeschreibungen behandelt werden (Abschnitt 3.5).
Nach der Carnegie-Klassifizierung wird das Stadium 6 unterteilt in 6a (Chorionzottenbildung) und 6b (Primitivstreifenbildung). Damit ist eine neue Entwicklungsphase gekennzeichnet, denn bisher (Stadium 5a-c) wurden die Kriterien der Stadieneinteilung allein aus der Entwicklung der extraembryonalen Strukturen gewonnen, während von nun an mit der Bildung der axialen Keimscheibe die Kriterien sich aus der Gestaltung der Keimscheibe und des Embryonalkörpers selbst ergeben.

Mit der Bildung axialer Strukturen in der Keimscheibe beginnt auch die Entwicklung von embryonalem Mesoderm. Zellen des Epiblast kommen in eine Fließbewegung von peripher nach zentral, invaginieren dort in den Primitivstreifen und wachsen zwischen Epiblast und Hypoblast als embryonales Mesoderm wieder zur Peripherie der Keimscheibe, um dort Anschluß zum extraembryonalen Mesoblast zu bekommen. Am kranialen Ende des Primitivstreifens liegt als leichte Verdichtung der Primitivknoten. Weiter kranial davor kann schon in diesem Stadium die Praechordalplatte, weiter kaudal vom Primitivstreifen die Kloakenmembran entstehen. Auch diese Strukturen zeichnen sich durch die Verschmelzung von Epiblast und Hypoblast aus und tragen zur embryonalen Mesodermbildung bei.
Allerdings wird die Aufteilung des Stadiums 6 angesichts der Arbeit von LUCKETT ('78) problematisch. LUCKETT zeigt bei allen Exemplaren mit beginnender Zottenbildung am 13. Tag eine frühzeitige Primitivstreifenentwicklung im kaudalen Epiblast, von der extraembryonaler Mesoblast gebildet wird, der das Chorion innen umwächst, um dann das Zottenwachstum im Trophoblast - vom embryonalen zum abembryonalen Pol fortschreitend - zu induzieren. Das mag ein Grund sein, warum LUCKETT in seiner Arbeit ('78) nicht die Carnegie Stadien zugrunde legt, sondern von 9.-, 11-, 13-Tage Embryos spricht. Hier soll versucht werden, die Reihenfolge der Exemplare entsprechend ihrer Umbildung von PDS in SDS anzuordnen (Tab. 5).

3.4.1 C 9250 (LUCKETT '78, Abb. 26)

LUCKETT ('78) konnte durch die etwas ausführlichere Darstellung von einigen 13 Tage alten Embryos der Carnegie-Sammlung den Übergang von PDS in SDS deutlicher werden lassen. Bei dem longitudinal geschnittenen Exemplar C 9250 fällt am kaudalen Pol der Keimscheibe eine enorme Proliferations- und Auflösungstendenz auf, so daß diese Zellen in unmittelbare Verbindung mit dem Trophoblasten kommen. LUCKETT geht davon aus, daß nur von hier aus extraembryonaler Mesoblast gebildet wird und - wie zuvor das extraembryonale Entoderm - von innen den Trophoblasten umwächst und damit die eigentliche Chorionhöhle bildet. Die Chorionhöhle ist im Bereich des embryonalen Pols an vielen Stellen zipfelartig ausgestülpt und zeigt damit die Zeichen beginnender Zottenbildung.
Die charakteristische Gestaltung des 12-Tage Erbryos (Stadium 5c) ist durchbrochen, denn der PDS ist scheinbar "geplatzt" oder kollabiert. Im Bereich seiner früheren Ausdehnung ist die Blastozystenhöhle mit azellulärem Präzipitat gefüllt und chaotisch von Zellsträngen durchzogen. Ein Teil davon steht noch mit dem Hypoblast in Verbindung und bildet einen nicht geschlossenen, trichterartigen Raum, die Anlage des SDS. Andere Zellstränge legen sich andeutungsweise vesikelartig zusammen. Eine Unterscheidung von entodermalen PDS-Membranresten und wachsendem extraembryonalem Mesoblast ist unmöglich.

3.4.2 C 8905 (LUCKETT, '78, Abb. 27)

Bei diesem ebenfalls 13 Tage alten Exemplar ist die Bildung des SDS aus dem kollabierten PDS etwas weiter fortgeschritten. Der SDS hat wie C 9250 eine breite Basis ventral vom Hypoblast und ist zipfelartig zum abembryonalen Pol ausgezogen. Die Chorionhöhle ist ebenfalls von Zellsträngen durchzogen, die in diesem Fall fast radiär zum Chorion verlaufen. Vesikelbildungen außerhalb des SDS sind unvollständig und nicht sicher zu erkennen. Darüberhinaus findet sich reichlich azelluläres Präzipitat.
Bei diesem transversal geschnittenen Exemplar sind lateral von der Keimscheibe Ansammlungen von lockeren Zellen zu sehen, die LUCKETT als proliferierende extraembryonale Mesoblasten bezeichnet und die etwa schon ein Drittel des Chorions auskleiden, sich aber von den extraembryonalen Retikulumzellen am gleichen Ort nicht unterscheiden lassen.

3.4.3 C 8672 (HERTIG et al. '56, LUCKETT '78, Abb. 28)

Der SDS dieses Exemplars ist wieder geschlossen und gerundet und etwas größer als die Amnionhöhle. Reste der PDS-Membran sind lateral und ventral noch mit dem SDS, teilweise blasenartig, teilweise enganliegend verbunden, so daß nach LUCKETT ('78) der "irrtümliche" Eindruck einer "Zweischichtigkeit" entstehen kann. Auch innerhalb der Chorionhöhle sind die PDS-Membranreste kurvenförmig und vesikelbildend angeordnet. Der

Abb . 26-28

Exemplare des frühen Stadium 6a, die den Übergang des Primären Dottersackes in den Sekundären Dottersack zeigen. Alle Exemplare auf den gleichen Maßstab vergrößert.

Abb. 26 C 925o (Luckett '78)

Der PDS ist in seinem distalen Anteil kollabiert und zum abembryonalen Pol eröffnet. Teile seiner Membran legen sich zu Vesikeln zusammen. Am abembryonalen Pol zeigen sich die ersten Zottenausläufer der Chorionhöhle und die Bildung von extraembryonalem Mesoblast aus der kaudalen Keimscheibe (Longitudinalschnitt)

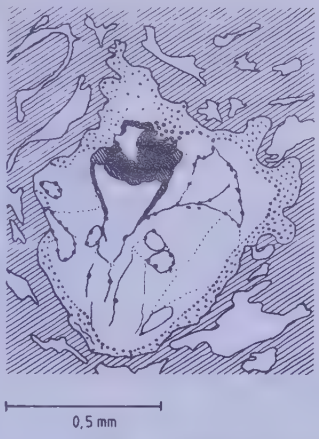


Abb. 27 C 89o5 (Luckett '78)

Der PDS ist kollabiert und trichterförmig zum abembryoalen Pol ausgezogen. Von seinem distalen Anteil verlaufen Zellstränge radiär durch die Chorionhöhle (Transversalschnitt)

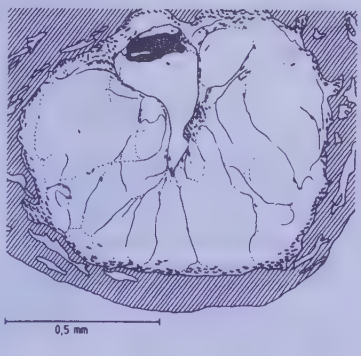
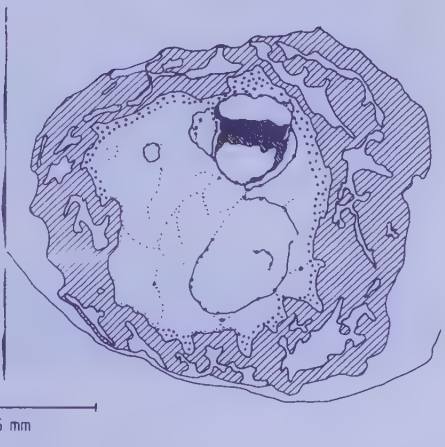


Abb. 28

C 8672 (HERTIG et al. '56)

Aus dem kollabierten PDS hat sich ein kleiner Sekundärer Dottersack gebildet (SDS). Reste des PDS liegen strangartig, zum Teil vesikelbildend in der Chorionhöhle. An der gesamten Innenseite der Chorionhöhle ragen Ausläufer des extraembryonalen Mesoblast in den Trophoblast und bilden die Kerne der Chorionzotten (Transversalschnitt).



proliferierende extraembryonale Mesoblast soll schon die gesamte Chorionhöhle umwachsen haben. Eine Unterscheidung von extraembryonalen Mesoblastzellen und den entodermalen PDS-Resten erscheint allerdings auch hier willkürlich (und theoretisch). Zipfelförmige Ausstülungen als Zeichen der Chorionzottenbildung sind hier schon am abembryonalen Pol zu finden.

3.4.4 C 6900, "Stöckel" (LINZENMEIER '14, Abb. 29)

Bei diesem schon lange bekannten 13-Tage-Embryo sind die mesoblastischen Ausstülpungen und Zottenbildungen im Trophoblasten am embryonalen Pol ausgeprägter als abembryonal. Die Grenze zwischen Trophoblast und Mesoblast ist scharf und läßt keine Übergänge erkennen. Der Mesoblast - oder Reste der PDS Membran - verzweigen sich mit langen Zellausläufern in die Chorionhöhle hinein und umhüllen auch die Keimscheibe mit dem Amnion und dem ventralen SDS. So entsteht eine Art Hügel im Chorionmesoblast, der die genannten Gebilde enthält und "Embryonalanlage" genannt wird. Auf Grund der Proportionen von Amnion und Dottersack und der Geschlossenheit der Dottersackwand kann davon ausgegangen werden, daß die Umwandlung in den SDS schon stattgefunden hat. HERTIG und ROCK ('41) bezeichnen darum Teile der Zellstrukturen im Chorion als "Exocoelreste" (PDS-Membranreste).

3.4.5 "Torpin" (KRAFKA, '41, Abb. 30)

KRAFKA ('41) hat bei dem 13 Tage alten Exemplar neben der ausführlichen Untersuchung der embryo-maternellen Kontakte u.a. Befunde für die Morphogenese des extraembryonalen Mesoblast zu erheben versucht. Er fand schließlich eine (!) Zelle, die in eindeutiger Verbindung zum Zytotrophoblasten stand und sich gleichzeitig in Mitose befand. Er meinte, daß damit der Trophoblastursprung des extraembryonalen Mesoblast belegt sei!

Das nahezu runde Chorion zeigt die typischen mesoblastischen Auswüchse zur Zottenbildung. Die Ausbildung des SDS ähnelt eher dem 16 Tage alten Exemplar C 7802 als dem 13,5 Tage alten C 7801. Wichtig ist hier ein Dottersackfortsatz im ventrokaudalen Bereich, der ursprünglich als displazierte Allantoisanlage gedeutet wurde. Wie im embryonalen Entoderm findet man im Dottersackfortsatz große, eher kubische als flache Zellen, die von einer äußeren mesoblastischen Schicht wie der übrige Dottersack überzogen werden. Allerdings dürfte dieser Fortsatz nicht - wie KRAFKA ('41) annimmt - der Vorläufer, sondern der Überrest eines ausgeprägten Dottersackstranges zum abembryonalen Pol wie z. B. bei C 7801 sein.

3.4.6 Ca 7801 (HEUSER et al. '45, Abb. 31)

Das vielfach veröffentlichte Bild dieses Exemplars ist im peripheren Bereich der Chorionhöhle geprägt durch die zottenbildenden Ausläufer der Chorionmesoblastzellen. Innerhalb der Chorionhöhle liegen einige größere Vesikel, wovon der größte

Abb. 29-34

Exemplare des Stadium 6 mit ausgebildetem Sekundären Dottersack; auf den gleichen Maßstab vergrößert.

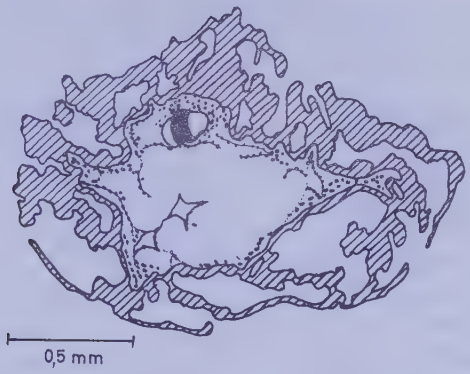


Abb. 29

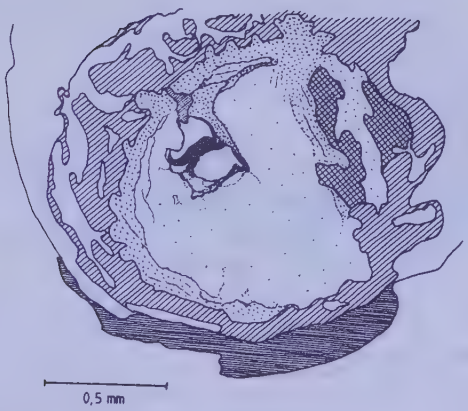


Abb. 30

Abb. 29

C 6900 (LINZENMEIER '14)

Die Embryonalanlage (Amnion, SDS und Keimscheibe) ist in ein Netzwerk aus extraembryonalem Mesoblast eingebettet. Reste der PDS-Membran liegen verstreut in der Chorionhöhle (Abbildung nach einem Schema von HERTIG und ROCK '41, Fig.4).

Abb. 30

" Torpin " (KRAFKA '41)

Bei diesem longitudinal geschnittenen Exemplar ist das Amnion kranial kollabiert. Vom Amniondach erstreckt sich bis zum Trophoblast ein ausgeprägter Amnionstrang. Am abembryonalen Ende des SDS liegt ein kleiner Dottersackfortsatz. Der Chorionmesoblast ist dorsal von der Embryonalanlage zum Haftstielansatz verdichtet. Im Trophoblast liegt auf einer Seite ein ausgedehntes Gebiet mit koagulierten Zellresten.

gegenüber der Embryonalanlage am abembryonalen Pol liegt, aber durch einen Zellstrang mit ihr verbunden ist. Dieser Strang wird "Dottersackfortsatz", "Dottersackstrang" oder "Dottersackstiel" genannt und ist, ähnlich wie der Amniongang, eine häufige, aber keine obligatorische Struktur (siehe Abschnitt 3.9).
Der SDS ist fast vollkommen rund und wird streckenweise zweischichtig aus schuppenartigen Zellen gebildet. Die Zellen der inneren Lage sind etwas größer und an den Rändern der Embryonalanlage dichter beieinander. Während HEUSER et al. davon ausgehen, daß die innere Schicht entodermal und die äußere mesoblastisch sei, hält LUCKETT ('78) diese Auffassung für einen Irrtum und meint wie bei C 8672, daß kollabierte Reste des PDS sich über den ventrolateralen Anteil des SDS (und u.U. auch über das Amnion) legen und so den Eindruck von einer "mesoblastischen" Schicht erwecken. Er bezeichnet dagegen einen Ausläufer zwischen zwei entodermalen Zellsträngen im kaudalen Bereich als mesoblastisch, der kranial noch nicht zu finden ist (LUCKETT '78, Fig. 27). Die Zellen des embryonalen Entoderms sind vesikulär "schaumig" aufgelockert, so daß als einzig dichter und konturierter Bereich des Embryos der transversal symmetrische Epiblast auffällt. LUCKETT datiert dieses Exemplar ohne Begründung im Gegensatz zu den Originalbeschreibungen (13,5 Tage) auf 14-15 Tage.

3.4.7 "Yale" (RAMSEY '38, Abb. 32)

Die Zotten beim 13,5 Tage alten Embryo Yale zeigen schon erste Verzweigungen. Der extraembryonale Mesoblast kleidet die Chorionhöhle mit einer dichten Schicht aus, umfaßt die Embryonalanlage und stellt eine dorsale Verbindung zum Chorion her. RAMSEY ('38) vertrat im Anschluß an HERTIG ('35) die Auffassung, daß dieses Zellgewebe vom Trophoblasten abstamme.
Der SDS hat etwa eine Größe von 3/4 der Amnionhöhle. Seine polymorphen, z.T. in Mitose befindlichen Entodermzellen, werden unvollständig von mesoblastischen Zellen umhüllt, die als Reste der PDS-Membran angesehen werden. Zwei membranumhüllte Räume in unmittelbarer Nähe des DS werden als "Exocoelreste" (PDS-Reste) bezeichnet. Vom SDS zum Chorionmesoblast ziehen zarte Zellstränge durch die Chorionhöhle, zwischen denen feingranuliertes Präzipitat liegt.
Vom dorso-kaudalen Bereich des SDS erstreckt sich nach der Auffassung von RAMSEY als Allantoisanlage ein kurzer Fortsatz in den noch nicht vollständig ausgebildeten Haftstiel und endet dort blind. Seine Epithelzellen sind ebenso groß und rund wie die des embryonalen Entoderms. MAZANEC ('59) bezweifelt allerdings, daß es sich in diesem frühen Stadium schon um eine Allantoisanlage handeln kann, zumal das Lumen sehr groß ist. Er hält das Gebilde für eine Dottersackausbuchtung.

3.4.8 "Ei EB" (FABER '40, Abb. 33)

Das unvollständig erhaltene Ei EB ist laut FABER ('40) 14-15 Tage, laut STRAUSS ('45) 12-13 Tage alt. Amnion und SDS

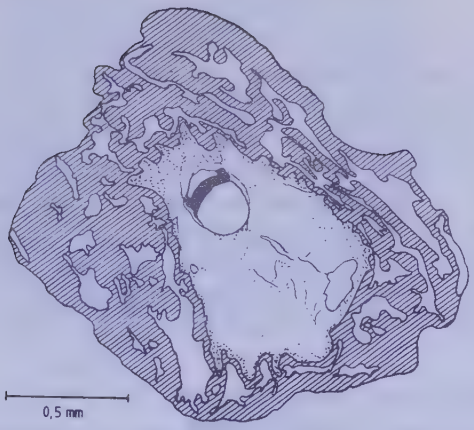


Abb. 31

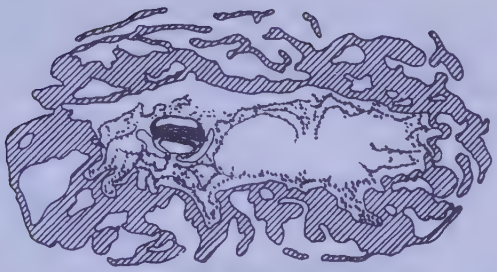


Abb. 32

Abb. 31

C 7801 (HEUSER et al. '45)

Charakteristisches Exemplar für das Stadium 6 im Transversalschnitt. Vom abembryonalen Pol des SDS erstreckt sich der mit Vesikeln besetzte Dottersackstiel bis zum abembryonalen Trophoblast (Longitudinalschnitt siehe Abb. 49).

Abb. 32

" Yale " (RAMSEY '38)

Die Chorionhöhle ist durch Autolyse und Verarbeitung etwas gestaucht. Die Bildung von extraembryonalem Mesoblast und die Zottenbildung sind fortgeschritten. Nahe der Embryonalanlage liegen vesikelartige Reste der PDS- Membran (Abbildung nach einem Schema von HERTIG und ROCK '41, Fig.4).

sind halbkugelig aneinandergesetzt, so daß der Autor zur Beschreibung einer runden Höhle kommt, die durch eine Querleiste (Epiblast) in einen dorsalen (Amnion) und einen ventralen Anteil (SDS) getrennt ist. Wie bei vergleichbaren Exemplaren ist der ektodermale Epiblast dicht und konturiert, während der entodermale Hypoblast stark aufgelockert erscheint. Im SDS liegen einzelne Zellen, von denen FABER annimmt, daß sie durch Schneiden und Fixieren des Exemplars vom Hypoblast getrennt und verschoben worden sind. So entsteht eine unkonturierte Zone zwischen Hypoblast und den verschobenen Zellen, die jedoch alle innerhalb des SDS liegen. In der mit ihrem peripherem Mesoblast ausgekleideten Chorionhöhle sind mehrere große Vesikel zu sehen.

3.4.9 "Edwards-Jones-Brewer" (BREWER '38, Abb. 34)

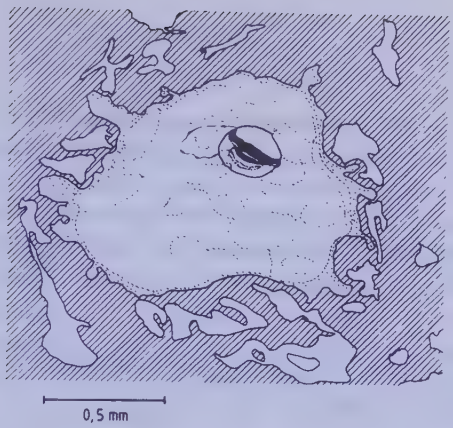
Die ovale gedehnte Chorionhöhle des 15 Tage alten Embryos wird von einer dünnen Schicht Mesoblast ausgekleidet, der sich bis in die schon verzweigenden Zotten erstreckt. Darin liegen einzelne kleine und große Vesikel, zum Teil mit dem Chorionmesoblast verbunden und von eosinophilem Präzipitat umgeben. Auch die Embryonalanlage wird zum Teil von einem großen vesikelförmigen Membranrest eingehüllt. Die kubischen embryonalen Entodermzellen gehen von einer regelmäßigen Lage kontinuierlich über in die laterale Dottersackwand aus dünnen, spindelförmigen Zellen. Am lateralen Winkel zwischen Amnion und Dottersack finden sich vermehrt und häufig in Mitose stehende Mesoblastzellen, die dem Entoderm sehr ähnlich sind und kleine Vesikel bilden. Darüber zieht sich eine weitere lockere Mesoblastschicht, die Amnion und SDS gemeinsam einhüllt.

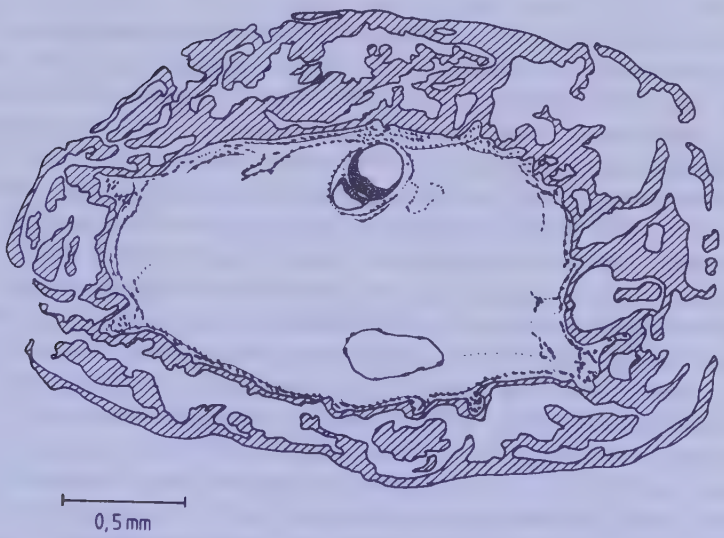
3.4.10 Zusammenfassung des Stadium 6: Entstehung der axialen Keimscheibe und Bildung von extraembryonalem Mesoblast

Im Stadium 6 finden folgende Entwicklungen gleichzeitig oder unmittelbar aufeinander folgend statt:

- Bildung der axialen Keimscheibe
  - mit Proliferation von extraembryonalem Mesoblast aus dem kaudalen Primitivstreifen an der Innenseite des Trophoblasten bis zur Bildung der Chorionhöhle
  - mit Proliferation von embryonalem Mesoderm aus dem zentralen Primitivstreifen zwischen Ektoderm und Entoderm bis zur Bildung der dreiblättrigen Keimscheibe
- Bildung von Chorionzotten
- Umwandlung vom PDS zum SDS und PDS-Resten.

bb. 33





bb. 34

Abb. 33

" Ei EB " (FABER ' 40)

Amnion und Dottersack legen sich halbkugelig aneinander, so daß die Embryonalanlage vollständig rund ist. Im Dottersack liegen einige, vermutlich vom Entoderm gelöste Zellen. Die Chorionhöhle ist angefüllt mit zahlreichen zarten Vesikeln.

Abb. 34

" Edwards- Jones- Brewer " (BREWER ' 38)

Die Chorionhöhle ist bis auf ein PDS- Vesikel frei und von extraembryonalem Mesoblast ausgekleidet. Auch die Embryonalanlage ist davon umhüllt und dorsal am Chorion aufgehängt (Abbildung nach einem Schema von HERTIG und ROCK '41, Fig.4).

LUCKETT ('78) meint, daß der extraembryonale Mesoblast die Zottenbildung und die Dottersackumwandlung induziert (siehe Abschnitt 3.6.3). Im frühen Stadium 6 ist zu bemerken, daß die Zottenbildung am embryonalen Pol unmittelbar über der Ursprungszone des extraembryonalen Mesoblast beginnt und sich mit dessen Ausbreitung zum abembryonalen Pol fortsetzt, so daß ein zeitlicher und räumlicher Zusammenhang von beiden Entwicklungen angenommen werden kann. Es soll sich hierbei um einen typischen epithelialen-mesenchymalen Induktionszusammenhang handeln, wie ihn HOLTFRETER ('68) allgemein darstellt.

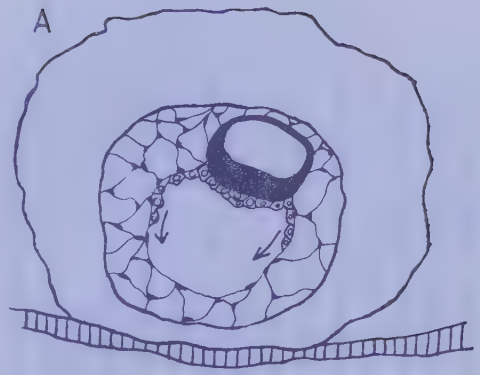
O'RAHILLY ('73) geht demgegenüber zuerst von der Bildung lokaler Verdichtungen im Zytotrophoblasten ("cytotrophoblastic clumps") aus, in die erst anschließend Mesoblast aussproßt und einen Zottenkern bildet. Diese Situation ist auch in einigen der Schemata von LUCKETT ('78) zu finden und wird ebenfalls von BOYD und HAMILTON ('70) beschrieben.
LUCKETT ('78) bleibt darüberhinaus den wichtigen Nachweis schuldig, wie er extraembryonalen Mesoblast und extraembryonales Entoderm zu unterscheiden vermag. Nach seiner Auffassung sprossen extraembryonale Mesoblastzellen zwischen dem entodermalen Netzwerk und dem Trophoblasten an dessen Innenseite aus und verdrängen die extraembryonalen Entodermzellen aus ihrer Nachbarschaft zum Zytotrophoblasten. Beide Zellarten sind aber in den veröffentlichten Abbildungen nicht zu unterscheiden. Auch STIEVE ('26) und FLORIAN ('33) betonten schon, wie schwierig und manchmal unmöglich diese Differenzierung sei, so daß ein allein histologischer Nachweis der Proliferation des extraembryonalen Mesoblast unzureichend bleibt.
Wenn man allerdings wiederum experimentelle Untersuchungen an der Maus betrachtet, dann sprechen sich sowohl SKREB ('76) als auch GARDNER und ROSSANT ('79 und GARDNER ('82) eindeutig für die Bildung von extraembryonalem Mesoblast aus dem primären Ektoderm bzw. Primitivstreifen aus.

3.5 Die Umwandlung des Primären Dottersackes (PDS) zum Sekundären Dottersack (SDS)

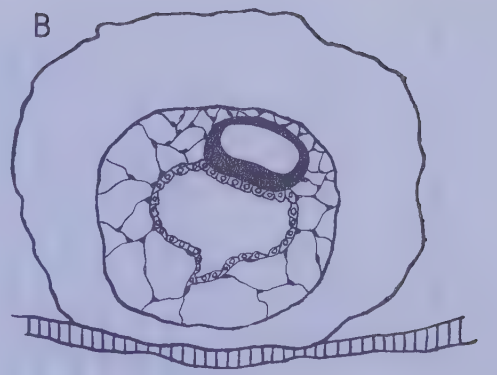
Die Anschauungen über die Umwandlung vom PDS in den SDS lassen sich zu drei Versionen zusammenfassen, die unterschiedlich alt sind.

3.5.1 Dottersackbildung durch Proliferation von embryonalem Entoderm an mesodermaler Matrix (CORNING, STIEVE, GERARD)

Die erste Version geht zurück auf CORNING ('21) und berücksichtigt noch nicht den Befund, daß ein großer PDS in einen kleinen SDS übergeht, sondern behandelt die Dottersackbildung beim Menschen allgemein. CORNING stellte sich vor, daß die Ausdehnung der Blastozyste schneller als die Proliferation von embryonalem Entoderm zu einem geschlossenen Dottersack vor sich geht und so eine Lücke zwischen Trophoblast und entodermalem Dottersack zustande kommt, in die frühzeitig Mesoblast von der Keimscheibe auswächst.
STIEVE ('31) griff die Vorstellung von der Entodermproliferation auf, aber bestritt die Auffassung über die Mesoblastentstehung. Wie schon erwähnt, ging er wie GROSSER von der Bildung von "Morulamesoderm" während der Furchungsteilungen aus. Dieses Morulamesoderm soll im Laufe der Entwicklung - u.U. durch unterschiedliche Ernährungsbedingungen (Diffusionsstrecke) - vor allem ventral von der Embryonalanlage Lücken entstehen lassen. Beim Embryo Werner fand STIEVE ('36) nun in der Chorionhöhle Züge aus spindeligen "Mesoblastzellen", die ventral vom Hypoblasten einen großen Zwischenraum freilassen, der der Form des späteren Dottersackes entspricht. STIEVE nimmt nun an, daß die Entodermzellen nicht wie bei anderen Säugern entlang der Trophoblastmatrix sondern entlang der ventralen mesoblastischen Lücke bis zu einer geschlossenen Membran auswachsen (Abb. 35). Dadurch erklärt er sich die Zweischichtigkeit der reifen Dottersackwand aus innerem Entoderm und äußerem Mesoblast. Weiterhin könnte die Entstehung entodermaler Vesikel



A Proliferation von embryonalem Entoderm entlang einer mesoblastischen extraembryonalen Matrix. (Die Bildung eines Primären Dottersackes wurde noch nicht beobachtet.)



B Bildung eines vollständigen Dottersackes.

Abb. 35

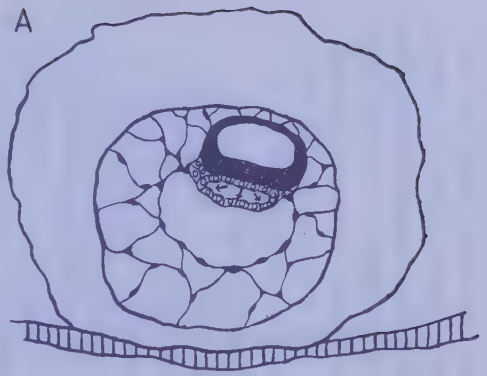
Sekundäre Dottersackbildung durch Entodermproliferation (CORNING, STIEVE, GERARD).

ventral vom Dottersack so verstanden werden, daß die Entodermproliferation über die Dottersackbildung hinaus in das Mesoblastretikulum fortschreitet und weitere kleine Lücken auskleidet.
GERARD ('32) vertrat eine vergleichbare Auffassung für den Menschen auf Grund der Befunde an dem Halbaffen Galago demidovi.
Unabhängig von der irrtümllichen Vorstellung vom "Morulamesoderm" und der Unkenntnis von der PDS-Bildung wird STIEVEs Gedanke von einer "mesoblastischen" Matrix für eine entodermale Proliferation noch immer für wahrscheinlich angesehen. HAMILTON et al. ('76) und MAZANEC ('59) halten für möglich, daß kubische embryonale Entodermzellen entlang der PDS-Membran proliferieren und deren proximalen Teil zum SDS umwachsen und bestätigen damit STIEVE.

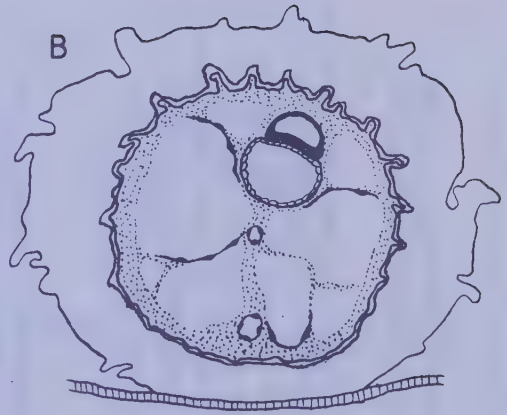
3.5.2 SDS-Bildung durch Dehiszenz des embryonalen Entoderms: "Spaltdottersack" (STRAUSS, STARCK)

Die neuere Befunde berücksichtigende Auffassung von STRAUSS ('45) folgt in der Entstehung des PDS aus delaminierendem Trophoblast ganz der Carnegie-Schule, behauptet aber auch für den Menschen dann eine Spaltdottersackbildung durch Dehiszenz in der embryonalen Entodermplatte ähnlich der beim Rhesusaffen in der Interpretation von HEUSER und STREETER ('41) (Abb. 36). LUCKETT ('78) hält allerdings diese Ansicht auch beim Rhesusaffen für unzutreffend und versucht zu belegen, daß der SDS eine durch Faltung abgegliederte Portion des PDS ist.

STRAUSS plaziert zeitlich genau zwischen die Embryonen mit relativ großem PDS (z.B. C 7700, "Dible-West") vom 12. Tag und denen mit relativ kleinem SDS und "Exocoelresten" vom 13. Tag und älter (z.B. C 6900, "TORPIN", "YALE") das Ei EB (FABER '40, siehe Abschnitt 3.4.8). Seine schematische Darstellung davon läßt sich allerdings schwer mit den veröffentlichten Originalabbildungen vergleichen. Während STRAUSS im Schema einen kleinen SDS zwischen Keimscheibe und PDS entstehen läßt und Bezug auf die "Spaltdottersackbildung" beim



A Dehiszenz des embryonalen Entoderms zur Sekundären Dottersackanlage und Verdrängung des Primären Dottersackes.



B Ausdehnung des SDS und Degeneration des PDS mit Bildung von PDS-Vesikeln und Membranresten.

Abb. 36

Sekundäre Dottersackbildung durch Dehiszenz: "Spaltdottersack" (STRAUSS, STARCK).

Rhesusaffen nimmt, liegt in der Originalabbildung ein keinesfalls geschlossenes Bläschen, das FABER wie gesagt als Artefakt ansieht, innerhalb des PDS. STRAUSS ('45) nimmt dann weiterhin an, daß der PDS schnell degeneriert und bläschenartige Reste zurückläßt, die schließlich vollständig im extraembryonalen Mesoderm aufgehen, während der SDS schnell auswächst.

Dieser Meinung schloß sich STARCK ('56a, b, '75) an. Er erinnerte zusätzlich an Befunde von HILL ('32) beim Nasenaffen Nasalis larvatus, wo innerhalb der ursprünglich kompakten Entodermplatte durch Vakuolenbildung, Konfluenz und Dehiszenz ein Spaltdottersack entstehen soll. Da sich diese Theorie nur auf ein dazu noch sehr fragwürdig interpretiertes menschliches Exemplar stützen konnte, erscheint sie angesichts der von LUCKETT ('78) erwähnten 13 Tage alten menschlichen Exemplare nicht mehr haltbar.

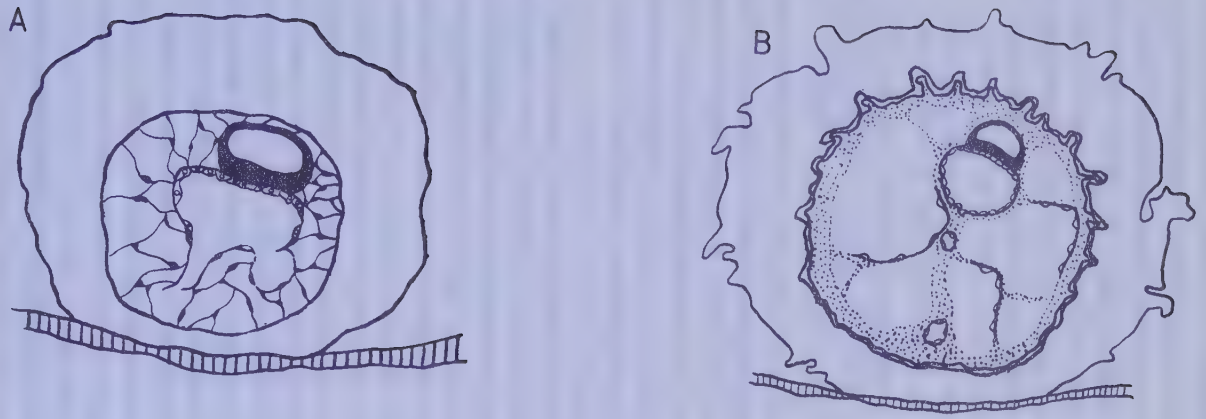
3.5.3 Kollaps des PDS und Restitution des SDS (HERTIG, HEUSER, LUCKETT)

Die dritte Gruppe der Versionen über die Dottersackumwandlung geht aus von einer Eröffnung und begrenzten Auflösung (Desintegration) der PDS-Membran und einem baldigen Verschluß der Reste zum SDS und weiteren Membranvesikeln in der Chorionhöhle.
Obwohl die Befunde von HEUSER und STREETER ('41) über die SDS-Entwicklung beim Rhesusaffen auch die Auffassung über die entsprechende Entwicklung beim Menschen stark beeinflußt haben, zeigen sich doch erhebliche Unterschiede und sollen nur thesenhaft angesprochen werden.
STREETER ('37, zitiert bei DIBLE und WEST '41, S. 277) sagt über den SDS bei Primaten:

> "This cavity is therefore dual in origin and is bordered on its dorsal part by cells that are to form the gut entoderm, an induced product or migratory element from the embryonic ectoderm. It is bordered on its ventral part by the yolk sac entoderm which is a derivate of the primitive mesoblast and is essentially trophoblastic."

Diese Betrachtungsweise führte bei DIBLE und WEST ('41) zu der erstaunten Feststellung:"There is no such thing as entoderm sui generis..." (S. 277). STARCK ('56a), MAZANEC ('59) und LUCKETT ('74, '78) haben dieser Dottersackgenese aus "Mesoblast" entschieden wiedersprochen.
HEUSER, der den PDS als entodermale Proliferation betrachtet, nimmt an, daß sich von dem großen PDS direkt Vesikel abschnüren bzw. abgliedern und so der kleinere SDS entsteht (HEUSER et al. '45; Abb. 37). Ein Befund aus der Abschnürungsphase konnte bis heute nicht vorgelegt werden.
HERTIG ('68) spricht wieder allgemeiner von"Desintegration" bzw. "Destruktion" des PDS ("...It blows up or pops..", S. 79) und anschließendem Verschmelzen der Membranreste zum SDS und Vesikeln innerhalb der Chorionhöhle. In der Beschreibung von C 7801 sagt er: "The process seems to be analogous to a large soap bubble dividing to form several smaller ones" (HERTIG, '68, S. 66). Sekundär sollen dann diese entodermalen Strukturen von Mesoblast umhüllt werden.
HERTIG bemerkt bei dieser Gelegenheit, daß HEUSER, STREETER und er "for some reason or other" nie die Dottersackbildung gemeinsam ausdiskutiert haben trotz jahrelanger Zusammenarbeit in der Carnegie-Institution.
LUCKETT ('78) versucht mit den von ihm vorgestellten 13 Tage alten Embryonen den Modus von der PDS-Auflösung etwas genauer zu beschreiben und spricht von einem Kollaps des abembryonalen PDS-Anteils, dessen Fragmentation und anschließender Abgliederung. Er vermutet einen Zusammenhang zum gleichzeitigen Auswachsen von extraembryonalem Mesoblast zwischen Trophoblast und PDS-Membran und hält eine Induktion der PDS-Auflösung durch den extraembryonalen Mesoblast für möglich.
MAZANEC ('59) verweist demgegenüber auf das starke Wachstum der Chorions, das sich innerhalb von 4 Tagen (zwischen dem 9. und 13. Tag) um das 17-fache (!) vergrößert: von 0,5 mm Ø auf 1,3 mm Ø (HAMILTON et al. '76). Falls der PDS durch das extraembryonale Retikulum mit dem Chorion zugfest verspannt ist, könnte durch die Chorionausdehnung die PDS-Membran einreißen.

Aus der experimentellen Embryologie der Maus liegen Befunde vor, die für die SDS-Entstehung beim Menschen Bedeutung haben.



A Desintegration des PDS und Kollaps am abembryonalen Pol, dabei Abschnürung von PDS- Vesikeln

B Restitution des SDS aus dem proximalen PDS und Bildung von PDS- Vesikeln. Die Reste der PDS-Membran degenerieren zum Magna reticulare.

Abb. 37

Sekundäre Dottersackbildung durch Desintegration des Primären Dottersackes und Restitution zum Sekundären Dottersack. (HERTIG, LUCKETT)

GARDNER und ROSSANT ('79) konnten durch die Injektion von isolierten Embryoblastzellen in genetisch unterschiedliche Blastozysten nachweisen, daß das primäre (oder primitive) Entoderm des freien Blastozystenstadiums nicht zum eigentlichen Entoderm des Embryos und der Darmderivate beiträgt, sondern sich vollständig zu extraembryonalen Strukturen (Dottersack) entwickelt oder degeneriert. Das definitive embryonale Entoderm als Ursprung des Darmtraktes und seiner Derivate entwickelt sich erst mit der Primitivstreifenbildung als Produkt des primären Ektoderms neben definitivem Ektoderm und embryonalem Mesoderm (SKREB, SVAJGER und LEVAK-SVAJGER, '76). Der genaue Zeitpunkt und der Modus der endgültigen Abgliederung des primären Entoderms ist dabei noch ungeklärt (GARDNER '76).

Daraus entsteht die Frage, ob nicht die kraniale Hypoblastverdichtung beim Menschen, die schon bei Exemplaren des 12. Tages beobachtet wurde (C 7950, LUCKETT '78) als Zeichen der Bildung des definitiven Entoderms und die gesamte Umwandlung des PDS in SDS und die Degeneration der PSD-Reste als endgültige Abgliederung des primären Entoderms von der Keimscheibe aufgefaßt werden kann (siehe Abb. 25).
LUCKETT ('74) äußerte bei seiner vergleichenden Betrachtung über die Plazentation der Primaten die Vermutung, daß die Evolution des Uterus auch eine Konsequenz für die Dottersackentwicklung haben könnte. Bei der hochentwickelten Halbaffenfamilie Tarsius mit einem flexiblen Uterus bicornis verläuft die Dottersackentwicklung noch kontinuierlich. (Zur Terminologie der Primatenfamilien siehe Tab. 9). Dagegen kommt es bei Platyrrhinae (Breitnasenaffen) und Catarrhinae (Schmalnasenaffen) zu einer Entwicklung des Uterus simplex. Man kann davon ausgehen, daß dieser Uterus simplex weniger bzw. begrenzt dehnbar ist. Während die Ausdehnung der gesamten Blastozyste dadurch eingeschränkt ist, schreitet die Entwicklung des Dottersackentoderms aber unvermindert fort, es kommt zur Bildung von extraembryonalem Retikulum und zur Fragmentation des PDS (z.B. Homo) oder zur Abgliederung eines distalen Dottersackanteils (z.B. Rhesusaffe) (LUCKETT '74).
So, wie die Frage nach dem Impuls für den PDS-Kollaps muß auch die Frage offen bleiben, warum sich die "gesprengten" Membran-

bestandteile des PDS wieder zu einem geschlossenen SDS zusammenlegen und warum auch die übrigen Membranreste wieder geschlossene Vesikel bilden. Unabhängig davon ergibt sich, daß der größere Teil des PDS entweder direkt oder über Vesikel in die Chorionhöhle übergeht. Von nun an kann synonym von Chorionhöhle und Exocoel gesprochen werden, während der SDS meist nur noch Dottersack (DS) genannt wird.

3.6 Exemplare des Stadium 7

Für die Keimscheibe ist das Stadium 7 (15. - 17. Tag) gekennzeichnet durch das Auftreten des Kopffortsatzes (notochordal process, HEUSER '32). Es handelt sich hierbei um eine fingerförmige Proliferation, die vom Primitivknoten ausgeht und zwischen Ekto- und Entoderm noch kranial wächst. Dieser Fortsatz ist die Anlage der Chorda dorsalis, die allerdings erst im Stadium 10 so bezeichnet wird.
Dottersack und Chorion stehen im Stadium 7 ganz im Zeichen der Blut- und Gefäßbildung. Gefäßbildende Zellen entstehen gleichzeitig und unabhängig im Chorion, im Haftstiel und im Dottersack. Nach HERTIG ('35) sollen sie sich im Chorion neben extraembryonalen Mesoblasten vom Trophoblasten abgliedern. Nach BOYD und HAMILTON ('70) entwickeln sie sich (auch) aus dem extraembryonalen Mesoblast mit Primitivstreifenursprung. Blutbildende Zellen sollen dagegen zuerst (und ausschließlich) um den 16. Tag im DS entstehen und dann über den Haftstiel in das Gefäßsystem der Chorionzotten einwandern, wo sie vom 22. Tag an erscheinen (LUCKETT '74, '78, HOYES '69).
Während die Diskussion über den entodermalen oder mesoblastischen Ursprung der Blutzellen im Dottersack bis in das vorige Jahrhundert zurückzuverfolgen ist, sprechen elektronenoptische Befunde für die Beteiligung beider Zellarten an der Entwicklung. HOYES ('69) kommt an 8- und 10-Wochen alten Embryonen zu der Auffassung, daß die Vorläufer der roten Blutzellen zwar aus dem Entoderm stammen, aber in ihrer normalen Weiterentwicklung davon abhängig sind, daß sie in das Mesenchym und die Gefäßanlagen auswandern können. Thrombozyten differenzieren sich dem-

gegenüber vollständig in intraentodermaler Position aus, bevor sie in das Mesenchym entlassen werden. Makrophagen sollen allerdings eindeutig mesoblastischen Ursprungs sein und dem Gefäßendothel entstammen.
Mit der Bildung des Haftstiels entwickelt sich manchmal schon im Stadium 6, aber meistens im Stadium 7 ein Allantoisdivertikel. (siehe Abschnitt 5). Da in den Stadien 7-9 in Bezug auf die extraembryonalen Strukturen von Chorionhöhle, Dottersack und Amnion im Gegensatz zur Keimscheibe außer Wachstum und Ausdehnung keine Veränderungen auftreten, sei deren Entwicklung jeweils nur an einem oder zwei Exemplaren dargestellt (Tab. 6).

3.6.1 C 7802 (HEUSER et al. '45, Abb. 38)

Das nahezu runde Chorion hat im transversalen Schnitt auf seiner gesamten Oberfläche verzweigte Zotten. Es wird innen von einer unterschiedlich dicken Schicht extraembryonalem Mesoblast ausgekleidet, der auch die gesamte Embryonalanlage einhüllt. Die Chorionhöhle ist unregelmäßig von zytoplasmatischen Strängen durchzogen, deren Zellen oft kleine Zysten mit einer relativ klaren äußeren Begrenzung bilden. Zwischen diesen zelligen Strukturen liegt eosinophiles Präzipitat.
Der Dottersack ist etwa so groß wie das Amnion, wobei aus der longitudinalen Rekonstruktion hervorgeht, daß etwa ein Viertel der Keimscheibe den DS cranial überragt, während der DS sich kaudal über das Ende der Keimscheibe hinaus erstreckt (Abb. 49 B). Seine ventrale Wand ist trichterförmig mit einem breiten und langen Fortsatz in die Chorionhöhle hinein ausgezogen. Das Entoderm erstreckt sich nur kurz bis in diesen Fortsatz hinein. An vielen Stellen ist eine Unterscheidung von Entoderm und umhüllendem Mesoblast nicht möglich. An die Dottersackwand sind kleine Zysten angelagert, die auch einen zweischichtigen Wandaufbau zeigen. Zwischen dem einreihigen Dottersackentoderm aus platten Zellen und der Mesoblasthülle liegen vorwiegend im ventralen Bereich Zellklumpen, die auf angioblastische Aktivität hindeuten.
Im dorso kaudalen Bereich ist der Dottersack ausgezogen in eine bald die mediale Achse verlassende Allantoisanlage. Sie besteht aus einem soliden, entodermalen Zellzapfen, der in seinem distalen Teil ein Lumen aufweist. Weiter proximal liegt noch eine kleine, von Entoderm ausgekleidete Höhle, die aber zum proximalen Allantoisabschnitt keine Verbindung hat. (Abb. 49 B).

3.7 Exemplare des Stadium 8

Im Stadium 8 (17. - 19. Tag) treten eine oder mehrere der folgenden Strukturen auf: Primitivgrube, Chordakanal und Canalis neurentericus.

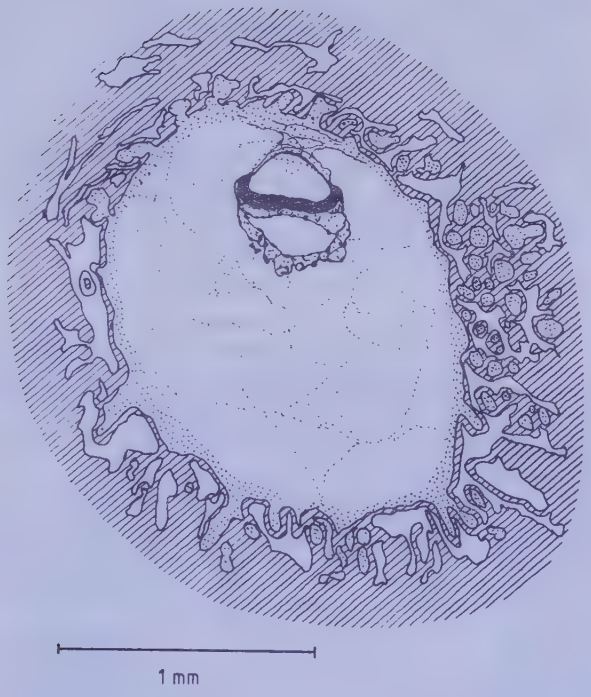


Abb. 38

C 7802 (HEUSER et al. '45)

Typisches Exemplar für das Stadium 7 im Maßstab des Stadium 6. Transversalschnitt mit charakteristischer Ausprägung von Amnion, Keimscheibe und Dottersack. Dorsal vom Amnion entsteht die Haftstielanlage, im ventralen Dottersack zeigen sich im Mesoblast erste Blutbildungsherde. Die Zotten im Trophoblast verzweigen sich. Die Chorionhöhle ist noch spärlich von feinem Retikulum durchzogen (Longitudinalschnitt siehe Abb. 49).

Die Primitivgrube entsteht im Primitivknoten am kranialen Ende des Primitivstreifens. Von ihr ausgehend durchdringt der Chordakanal den Kopffortsatz (Chordafortsatzkanal, Kopffortsatzkanal, Lieberkühnscher Kanal). Wenn sich seine ventrale Wand mit dem Entoderm verbindet und sich - u.U. an mehreren Stellen gleichzeitig - in den Dottersack öffnet, ist daraus ein Canalis neurentericus geworden. In den meisten Exemplaren des Stadiums 8 ist als weitere Achsenbildung kranial die Praechordalplatte vorhanden.
Im Chorion ist von nun an eine uteroplazentare Zirkulation fest etabliert. Der Dottersack dehnt sich weiter aus und ist jetzt größer als das Amnion. Aus verarbeitungstechnischen Gründen ist bei vielen Exemplaren Chorion und Dottersack eröffnet bzw. entfernt, so daß eine Beurteilung ihrer räumlichen Gestalt nicht mehr möglich ist.

3.7.1 "Jones-Brewer I" (JONES und BREWER '41, Abb. 39)

Bei dem vollständig verarbeiteten 18,5 Tage alten Embryo findet sich eine ovale, ringsum in verzweigte Zotten übergehende Chorionhöhle, die von einer unterschiedlich dicken Mesoblastschicht ausgekleidet wird. Die Embryonalanlage liegt im Zentrum der Chorionhöhle, dorsal durch den Haftstiel verankert und ventral durch den Mesoblast des Dottersackes fast in Berührung mit dem Chorionmesoblast.
Der runde Dottersack enthält feingranuliertes Präzipitat und ist durch seine äußere Mesoblastschicht an den Rändern der Embryonalanlage mit dem embryonalen Mesoderm und der Mesoblastschicht des Amnions verbunden. Im ventralen Dottersackmesoblast liegen Zellhaufen, die Blutinseln und Gefäßanlagen darstellen, und eine Dottersackzyste. Ganz in der Nähe der Angiogenesebildungen sind reichlich Mitosen im Entoderm zu finden. Etwas weiter kaudal beginnt ein Dottersackdivertikel.
In den Haftstiel ist zentral ein langes Allantoisdivertikel hineingewachsen, das unmittelbar kaudal von der Kloakenmembran entspringt und an seinem distalen Ende leicht erweitert ist. Die kubischen Zellen seines Epithels sind größer als die Zellen des Dottersackentoderms, aber stehen zum Dottersack als auch zum embryonalen Entoderm in einem kontinuierlichen Übergang. Der Haftstiel zeigt viele Mitosen, und im sonst lockeren Mesoblast befinden sich Zellverdichtungen zu Gefäßanlagen.

3.7.2 C 8671 (HERTIG '68, LUCKETT '78, Abb. 40)

Ein weiteres vollständig verarbeitetes Exemplar mit 19 Tagen wurde kurz von HERTIG ('68) und LUCKETT ('78) dargestellt. Die longitudinal geschnittene Chorionhöhle ist rund und gedehnt und ringsum von mehrfach verzweigten Zotten umgeben. Sie wird von einer dünnen Schicht Mesoblast ausgekleidet, die sich dorsal in einem schmalen Haftstiel verdichtet und sich über Amnion und Dottersack fortsetzt. Soweit aus den geringen Vergrößerungen der Abbildungen ersichtlich ist die Chorionhöhle frei von mesoblastischen Zellsträngen.

Abb. 39 und 40

Typische Exemplare im Stadium 8 auf den gleichen Maßstab vergrößert

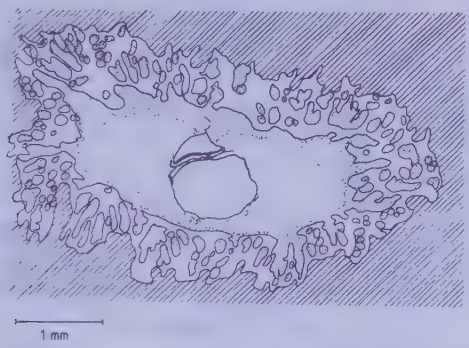


Abb. 39

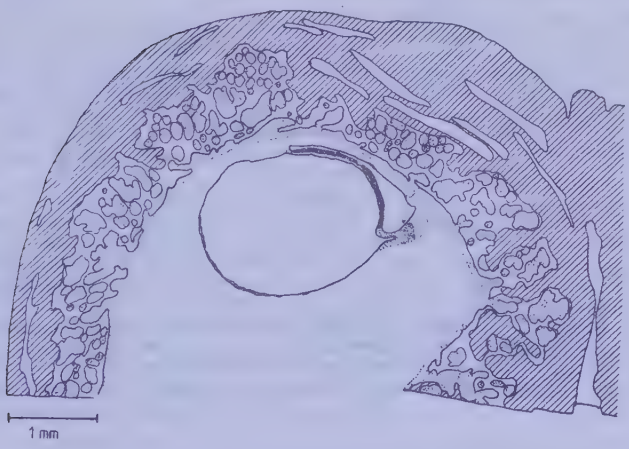


Abb. 40

Abb. 39

" Jones- Brewer I "(JONES und BREWER '41)

Im Trophoblast verzweigen sich die Chorionzotten mehrfach. Das Amnion erstreckt sich mit einem Amnionzipfel in den Haftstiel. Der Dottersack hat sich stark gedehnt und erreicht mit seinem abembryonalen Anteil die Chorionwand. Das embryonale Mesoderm und der extraembryonale Hüllmesoblast der Embryonalanlage gehen am Rande der Keimscheibe ineinander über (Logitudinalschnitt siehe Abb. 49).

Abb. 40

C 8671 (HERTIG '68)

Longitudinalschnitt durch ein 19- Tage Exemplar mit großem Dottersack. In den Haftstiel stülpt sich ein kurzes Allantoisdivertikel vor. Die Chorionzotten sind mehrfach verzweigt.

Exzentrisch am abembryonalen Pol liegt ein großer, gedehnter, eiförmiger Dottersack, von dessen Wand etwa ein Viertel durch die Keimscheibe gebildet wird. Durch die pralle Füllung des Dottersackes wölbt sich die Keimscheibe und deutet damit die bald beginnende kraniokaudale Abfaltung an. Der im Dottersack herrschende hydrostatische Druck ist vermutlich größer als im Amnion, da sich die Keimscheibe ungehindert in die Amnionhöhle vorwölben kann. Ein offener Canalis neurentericus liegt offensichtlich nicht vor. Verdichtungen in der mesoblastischen Wandschicht hält LUCKETT ('78) für Blutinseln. Kaudal setzt sich der Dottersack mit einem luminisierten Allantoisdivertikel in das Zentrum des Haftstiels hinein fort, dessen Länge etwa einem Viertel des Haftstiels entspricht.

Ein weiteres, hervorragend verarbeitetes Exemplar (C 5960), allerdings ohne Dottersack, wird im Abschnitt "Amnion" dargestellt (4.6).

3.8 Exemplare des Stadium 9

Nach 19-21 Tagen ist die Keimscheibe im Stadium 9 bis zu 3 mm lang geworden. Aus der in der Aufsicht "schuhsohlenförmigen" Keimscheibe, die von einer leichten Konvexität kranial in eine dorsale Konkavität übergeht, beginnen sich kranial und kaudal im paraxialen Bereich Wülste zu erheben. Diese "Neuralfalten" mit der dazwischen liegenden "Neuralrinne" bestimmen durch ihre Entwicklung zum Neuralrohr und dessen Verschluß im Stadium 11 und 12 das äußere Bild der Gestaltung.
Somiten entstehen als erste transversale Segmentierung im paraxialen Mesoderm am Übergang vom späteren Gehirn zum Rückenmark, in diesem Stadium etwa in der Mitte der longitudinalen Achse. Wenn die Neuralfalten- und die Somitenbildung beginnt, kann vom "embryo proper" (van ORDT '21 in O'RAHILLY '73) gesprochen werden.
Aus historischen Gründen kam für das Stadium 9 der Carnegie-Klassifizierung eine Begrenzung auf 1 - 3 Somiten zustande. Von den ohnehin wenigen Exemplaren dieses Stadiums liegt nicht eines vor, das den Dottersack in seiner ursprünglichen Form zeigt.

3.8.1 C 1878 (INGALLS '20, Abb. 41)

Bei diesem durch Curettage gewonnenen, 20 Tage alten Exemplar sind Chorion und Dottersack durch beginnende Autolyse beeinträchtigt. Wegen der hervorragenden Rekonstruktionen aus der Schnittserie gehört es aber zu den "klassischen" Exemplaren des Stadiums 9.
Das Chorion ist bis auf etwa ein Drittel mit Zotten besetzt und zeigt in dem glatten Bereich stärkere Faltungen. Die Chorionhöhle ist fast vollständig mit spinnwebartigem Magma retikulare gefüllt, das leicht herausgelöst werden konnte.
In den Zotten hat die Gefäßbildungen begonnen und erreicht im basalen Chorion schon das Stadium eines vollständigen Plexus.

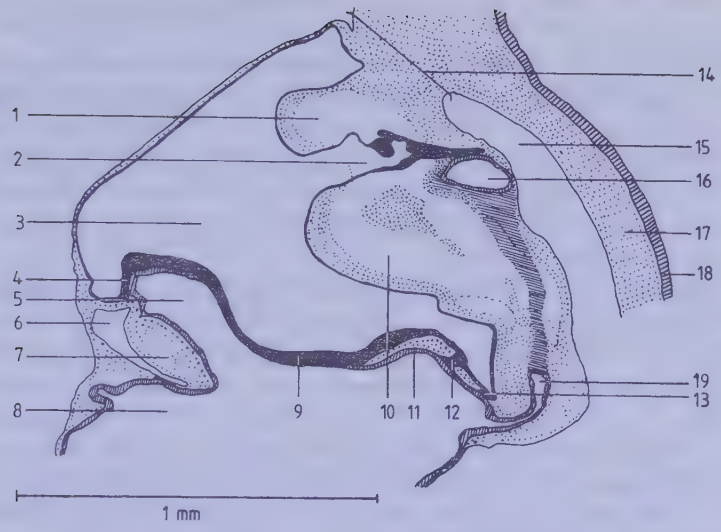


Abb. 41

C 1878 (INGALLS '20)

Longitudinalschnitt durch Keimscheibe, Amnion und Haftstiel im Stadium 9. Die kaudale Amnionwand ist stark in die Amnionhöhle vorgewölbt, da sich hier ausgedehnte Gefäße entwickeln und eine relativ lange Allantois eingesproßt ist. Der Haftstiel verbindet Amnion und Chorion. In diesem Bereich liegt außerdem noch ein ausgeprägter Amniongang. In der Keimscheibe sind die ersten Zeichen der kranialen und kaudalen Abfaltung zu erkennen. Die Herzanlage wird dabei vom kranialen Keimscheibenpol überwachsen und nach ventral gestülpt.

1- Gefäßanlagen; 2- Amniongang; 3- Amnionhöhle; 4- Rachenmembran; 5- Vorderdarm; 6- Perikardhöhle; 7- Herzanlage; 8- Dottersack; 9- Ektoderm; 10- Gefäßanlagen; 11- Entoderm; 12- Primitivknoten; 13- Kloakenmembran; 14- Haftstiel; 15- Chorionhöhle; 16- Allantoisampulle; 17- Chorionmesoblast; 18- Trophoblast; 19- Allantoisgang.

Der Prozeß der kranialen und kaudalen Wulstbildung in der Keimscheibe ist fortgeschritten und läßt dazwischen eine deutliche Lordose entstehen. Die vordere Wölbung ("Heben des Kopfes", INGALLS '20) nimmt nahezu die Hälfte der axialen Länge ein, so daß die Keimscheibe zur Hälfte "Kopf"- und zur Hälfte "Rumpf"-Anlage darstellt. Am Übergang von Gehirn zum Rückenmark ("Nacken) entstehen rechts drei und links zwei Somiten. Die gestaltungsbestimmenden Entwicklungen im kranialen Bereich sind das Wachstum der Gehirnanlage und die Entwicklung und der gleichzeitige Deszensus des Herzens. Dabei bildet sich als eine vordere Ausstülpung des Dottersackes der Vorderdarm, der sich bis zum kranialen Amnion erstreckt und damit die Buccopharyngealmembran (Rachenmembran) bildet.
Die kaudale Wölbung kommt durch den Beginn eines Umstülpungsvorganges zustande, der schließlich die ursprünglich dorsale Kloakenmembran nach ventral verlagert und die Allantois zu einem Hinterdarmfortsatz macht (siehe Abschnitt 5.1). In diesem Stadium ist ein Hinterdarm allerdings noch nicht entwickelt. Der Haftstiel ist durch seine ausgeprägten Gefäßanlagen viel massiger als die Keimscheibe selbst. Die gut ausgebildete Allantois dringt vom kaudalen Dottersack zentral in den Haftstiel ein und verläuft im weiteren an seiner kaudalen Wand, stellenweise nur von Haftstielmesothel bedeckt, während Gefäßanlagen und Amniongang mehr lateral und im ventralen Haftstiel zum Amnion hin liegen. Das Lumen der Allantois erweitert sich von proximal nach distal ampullenförmig und wird von kubischem Epithel gebildet, das sich nach distal immer mehr abflacht.
Der Dottersack selbst ist kollabiert und erheblich aufgefaltet. Im ursprünglichen Zustand muß er sehr groß gewesen sein. Überall sind in seiner Wand Gefäßanlagen zu finden, die im kaudalen Bereich schon die Anlagen zu einem Dottersackplexus zeigen.

3.8.2 Keimscheibenlordose und Dottersack-Kollaps

Nach BARTELMEZ and EVANS ('26) können alle abrupten dorsalen Flexionen (Lordosen) der Keimscheibe im Somitenstadium auf einen völligen oder partiellen Kollaps des Dottersackes bei der Verarbeitung zurückgeführt werden. Darüberhinaus vermuten sie einen Zusammenhang zwischen dem Grad der "Kopfhebung" (INGALLS '20) und der Lage des Dottersackes im Verhältnis zur Keimscheibe. Wenn die Keimscheibe den Dottersack kranial überragt, ist die Kopfhebung gering oder fehlt ganz. Wenn dagegen der Dottersack sich kranial bis vor die Keimscheibe erstreckt, ist die Hebung deutlich ausgeprägt. Auch HEUSER und CORNER ('57) und STREETER ('42) betonen bei der Besprechung der Stadien 10 und 11, daß nur leichte konkave bzw. konvexe Wölbungen des Ektoderms als normal angesehen werden dürfen.

3.9 Dottersackstiel

Bei vielen Embryonen (Zusammenfassung bei HEUSER et al. '45) finden sich im Anschluß an die SDS-Entstehung in der 2. und 3. Entwicklungswoche z. T. entodermal epithelialisierte Fortsätze des Dottersackes, die über retikuläre Fasern mit dem abembryonalen Pol verbunden sind. Sie schließen häufig Zysten oder Vesikel ein, die den gleichen Wandaufbau wie der Dottersack zeigen. Während bei den epithelialisierten Fortsätzen von "Dottersackdivertikel" oder "-gang" gesprochen wird, kann man das gesamte Gebilde aus Divertikel, retikulären Fasern zum Chorion und eingelagerten Vesikeln als "Dottersackstrang" oder in Anlehnung an den dorsalen Haftstiel als "Dottersackstiel" bezeichnen.
Aufgrund der Befunde von Embryos des 13. Tages kann als gesichert gelten, daß diese gesamte Struktur bei der Umwandlung vom PDS in den SDS entsteht. In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, daß die von HERTIG und ROCK beschriebene Verbindung von "extraembryonalem Mesoblast" und Zytotrophoblast bei den Exemplaren bis zum 12. Tag am deutlichsten am abembryonalen Pol ist (siehe C 8171, C 7699). Bei den Exemplaren des 13. Tages (C 9250, C 8905) ist der PDS so kollabiert, daß eine trichterförmige Ausziehung zum abembryonalen Pol entsteht und die verstärkte Verbindung zwischen Dottersack und abembryonalem Trophoblast wiederum zum Ausdruck kommt.
Die PDS-Membranreste bilden nach dem Kollaps wieder Hohlräume aus (SDS und Vesikel), die innerhalb und außerhalb der weiterhin bestehenden retikulären Verbindung zum abembryonalen Chorion liegen. Es ist unklar, inwieweit es sich bei diesen Fasern allein um Reste des extraembryonalen Maschenwerkes bzw. um PDS-Membranreste handelt, oder ob der proliferierende extraembryonale Mesoblast diese Struktur mitbildet. Sie läßt sich wie der Amniongang nicht obligatisch und unterschiedlich lang nachweisen.

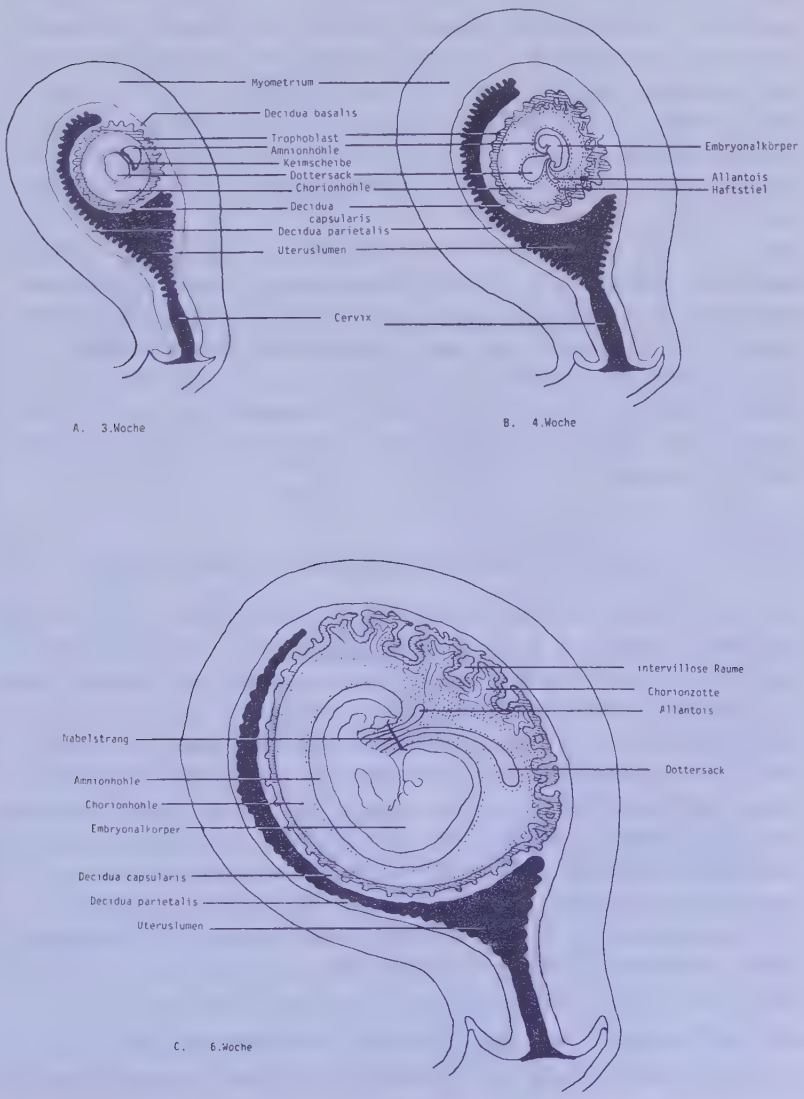
STARCK ('75) sieht in dem Dottersackstiel vor allem durch seine gelegentliche Vaskularisierung im Anschluß an GROSSER ('39) Reste einer älteren Dottersackplazenta. Während bei der Allanto-Chorion-Plazenta die Vaskularisierung zwischen Embryo und

Chorion über die Brücke von Haftstiel und Allantois zustande kommt, findet sie bei der phylogenetisch älteren Dottersackplazenta über eine vaskularisierte Verbindung zwischen abembryonalem Chorion und Dottersack statt (z.B. bei Nagern). MAZANEC ('59) sieht keine Begründung für eine solche phylogenetische Beziehung, sondern erklärt die Divertikelbildung als fortgesetzte Entodermproliferation im Sinne von STIEVE ('31, Abschnitt 3.6.1) in den Dottersackstiel hinein.

3.10 Die weitere Entwicklung von Chorion, Mesoblast und Mesoderm

Obwohl sich das menschliche Ei interstitiell implantiert, ist das Wachstum der Chorionzotten am abembryonalen Pol begrenzt. Schon im Stadium 6 wölbt sich das über dem Keim regenerierte Endometrium in das Uteruslumen vor. Da dieser Trophoblastbezirk (Decidua capsularis) im Vergleich zum Trophoblast am embryonalen Pol (Decidua basalis) unter größerem Spannungsdruck steht, bilden sich die Chorionzotten sekundär wieder zurück. Aus dem ursprünglich zottentragenden Chorion frondosum über dem gesamten Ei wird bis auf den basalen, diskoidalen Plazentabezirk ein glattes Chorion laeve (Abb. 42).
Nachdem sich die Keimscheibe im Stadium 9 vom Dottersack erhebt, bildet sie durch eine vollständige Abfaltung in kraniokaudaler und in lateraler Richtung den Embryonalkörper. Dabei wird der Teil der Chorionhöhle (Exocoel), der sich zwischen Amnion- und Dottersackmesoblast keilartig bis an den Keimscheibenrand erstreckt, in den Embryonalkörper hineingenommen und liegt als Embryocoelom zwischen dem parietalen und viszeralen Blatt des embryonalen Mesoderms. Durch die fortschreitende Abfaltung wird die Verbindung zwischen Exocoelom und Embryocoelom immer mehr eingeengt, bis sie als enges Nabelstrangcoelom den Dottergang umgibt, das bis zum 4. Monat offen bleibt (Abb. 43). Das Embryocoelom wird innerhalb des Embryos durch Dehiszenz erweitert und bildet Pleura- und Peritonealhöhle. Die Perikardhöhle entsteht schon ab Stadium 9 durch Dehiszenz im Mesoderm am kranialen Pol der Keimscheibe (Abb. 41, 48).

Abb. 42
Die embryonalen Hüllen und Höhlen im Verhältnis zum Uterus
(modifiziert nach HAMILTON, BOYD und MOSSMANN '76)



Die zelligen Strukturen und das extrazelluläre Magma retikulare innerhalb der Chorionhöhle persistieren unterschiedlich lang. Sie brauchen sich aber mit der Zeit auf, so daß die Chorionhöhle immer strukturärmer wird. Wenn sich die Amnionhöhle auf Kosten der Chorionhöhle ausdehnt, werden die restlichen Mesoblastfasern in Chorion- und Amnionmesoblast miteinbezogen, bis die Chorionhöhle am Ende des 3. Monats obliteriert ist. Das Nabelbläschen wird dabei in die Chorion-Amnionwand eingebaut. Zur gleichen Zeit obliteriert das Uteruslumen, indem sich die Decidua parietalis und die Decidua capsularis aneinanderlegen (Abb. 42 C).
Inwieweit der extraembryonale Mesoblast (manchmal auch "primäres Mesoderm" genannt) zum embryonalen Mesoderm (auch "sekundäres Mesoderm") und zur Organogenese beiträgt, ist ungeklärt (O'RAHILLY '73). Jedenfalls ist am willkürlich zu definierenden "Rande" der Keimscheibe im Stadium 8 (z.B. C 5960, Abb. 47) keine Grenze zwischen dem embryonalen Mesoderm aus den Achsenorganen und dem extraembryonalen Mesoblast von Amnion und Dottersack zu erkennen.

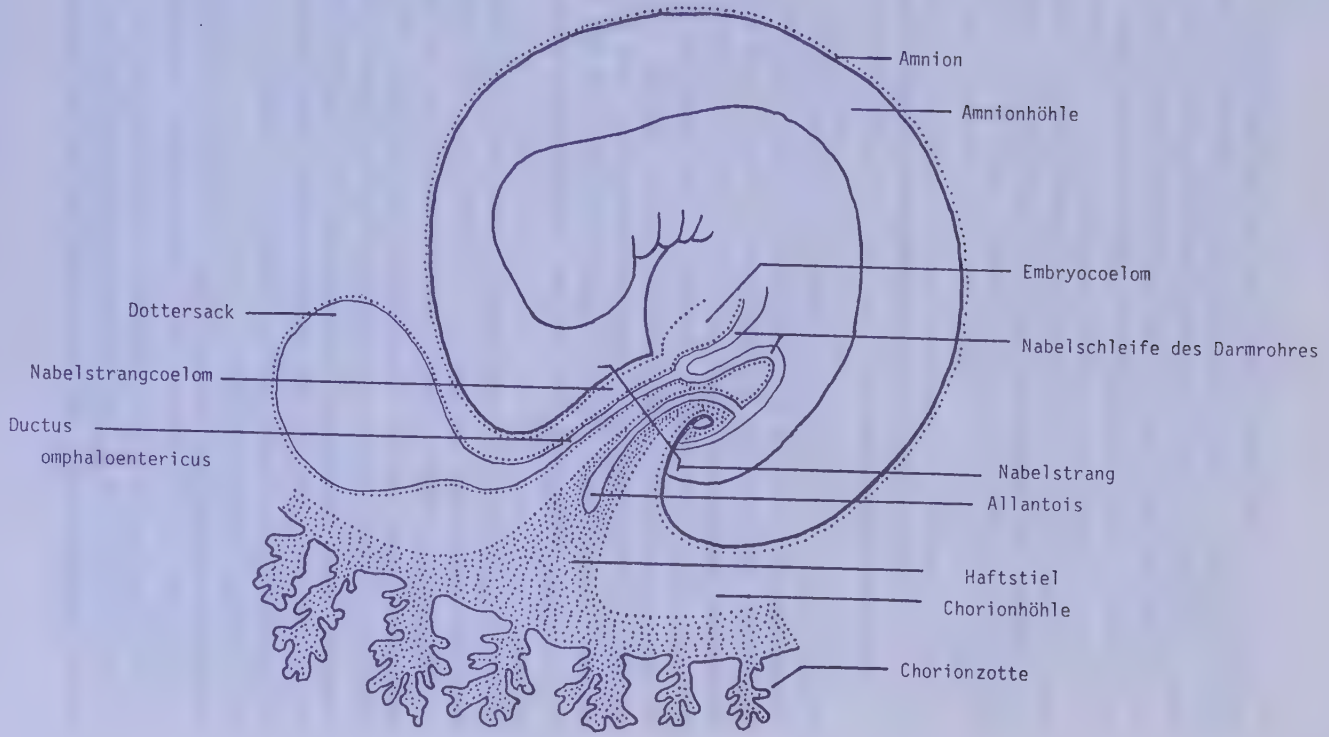
3.11 Weitere Entwicklung von Dottersack und Entoderm

Im Stadium 8 ist die Keimscheibe noch vollständig in die Dottersackwand einbezogen (z.B. C 8671, Abb. 40). Im Stadium 9 erhebt sie sich mit ihrem kranialen und kaudalen Pol, stülpt sich mit dem Amnion von außen gegen den Dottersack um und schnürt sich immer mehr von ihm ab. Kranial entsteht dabei als intraembryonale Ausstülpung des Dottersackes Vorder- oder Kopfdarm, kaudal vor der Allantois etwas später der Hinter- oder Schwanzdarm. Der mittlere Anteil des Dottersackes wird bei der lateralen Abfaltung zur Rinne und bildet den mittleren Darmabschnitt. Durch die fortschreitende Abschnürung vergrößern sich Kopf- und Schwanzdarm auf Kosten der mittleren Darmrinne, so daß die offene Verbindung zum Dottersack immer enger und damit zum Dottergang (Ductus omphalo-entericus) wird (Abb. 43).

Wie vom Chorion wird damit auch vom Dottersack ein Teil der extraembryonalen Höhle als Darmrohr in den Menschen mithinein-

Die embryonalen Hüllen und Höhlen nach der Körperformbildung

(alle mesoblastischen Strukturen sind punktiert dargestellt ; Modifiziert nach STARCK '75)



genommen. Bis in die späten Somitenstadien ist der kleiner werdende Dottersack (jetzt Nabelbläschen) an dem länger werdenden Dottergang zu verfolgen. Wenn es nicht verletzt wird, ist das Nabelbläschen kugelig rund und prall gedehnt. Im 5. Monat findet es sich zwischen Chorion und Amnion und persistiert selten sogar bis zur Geburt (HAMILTON et al. '76). Dottergang und Haftstiel kommen durch die Abfaltung in enge Nachbarschaft und verschmelzen mit ihren Mesoblastanteilen. Aus beiden entsteht der Nabelstrang (Abb. 43).

3.12 Die Phasen der Dottersackentwicklung unter funktionellen Aspekten

Während der Dottersack für die Sauropsiden der wesentliche Nahrungsspeicher während der Embryonalentwicklung ist, enthält er bei den viviparen Säugern keinen Dotter und ist als Nahrungsspeicher verkümmert. Bei allen Säugern mit Dottersackplazenta(zur Übersicht siehe MOSSMAN '37) ist diese Beziehung des Dottersackes zur foetalen Ernährung noch deutlich, während bei den übrigen Säugern - wie auch beim Menschen - mit Allanto-Chorion-Plazenta diese Funktion des Dottersackes auf den Transfer von Nahrungsflüssigkeiten aus der Chorionhöhle beschränkt bleibt.
Elektronenmikroskopische Anhaltspunkte für einen Stoffaustausch zwischen Chorion und Dottersack fand HOYES ('69) bei 8- und 10-Wochen alten menschlichen Embryos in den zahlreichen Vesikeln (coated vesicles) im Dottersackmesothel nahe der Oberflächenmembran, von denen angenommen wird, daß sie der Aufnahme und dem Transport von Proteinen dienen. Ähnliche Vesikel zeigten sich auch in der Entodermschicht. Damit besteht die Möglichkeit, daß das Dottersackmesothel Protein aus der Chorionhöhle absorbieren kann.
HOYES wies außerdem auf der Außenseite des Dottersackmesothels hochentwickelte Bürstensäume nach. Intrazellulär liegen zahlreiche Flüssigkeitsvesikel (uncoated vesicles), die denen vergleichbar sind, die in der foetalen Epidermis und in der Nabelschnur gefunden wurden und für eine Sekretionstätigkeit sprechen.

Damit wird nahegelegt, daß das Dottersackmesothel auch sezerniert und zur Produktion der Chorionflüssigkeit beiträgt. Diese Vermutung wird unterstützt durch die Tatsache, daß sich Amnion und Chorion aufeinanderlegen und die Chorionhöhle obliteriert, wenn der Dottersack in seiner Aktivität nachläßt und degeneriert.
Die Fähigkeit zur Absorption und Sekretion und zur Bildung von Blutzellen und Urkeimzellen im hochentwickelten Dottersack des zweiten Monats sprechen für eine äußerst vielschichtige Stoffwechselfunktion, wie sie im foetalen Organismus die Leber übernimmt. Die rosettenförmige Anordnung von Glykogen in den Dottersackentodermzellen deutet sogar auf eine Ähnlichkeit mit den Leberparenchymzellen hin. Auch weitere elektronenmikroskopische Befunde bestätigen diese Verwandschaft, die schon aufgrund von lichtmikroskopischen Beobachtungen diskutiert worden war (z.B. SPREE 1896). So zeigten sich z.B. säulenartige Auftreibungen des Entoderms in das Mesenchym, die häufig von Mikrovilli umsäumte Kanäle enthalten und den Gallenkanälchen ähnlich sind. Das Dottersackentoderm könnte auf diese Art auch eine Exkretionsfunktion für die Abbauprodukte des Hämoglobins haben, die aus dem Abbau der roten Blutzellen durch intravaskuläre Makrophagen anfallen (HOYES '69).
Während sich der Dottersack so als ein Organ des Stoffwechsels zeigt, tritt bei den Säugern für die Stoffaufnahme die frühzeitige Entwicklung des Trophoblast in den Vordergrund. Der Trophoblast bildet für Stoff- und Flüssigkeitsaufnahme, Hormonproduktion und Implantation die zelluläre Grundlage (DENKER '81). Die Blastozystenhöhle der Säuger ist im typischen Fall der direkte Vorläufer der Dottersackhöhle, was durch die Befunde von LUCKETT ('78) auch für den Menschen bestätigt werden kann. Die vermehrte Bildung von extraembryonalem Entoderm und die PDS-SDS-Umwandlung speziell beim Menschen erlangt in diesem Zusammenhang besondere Bedeutung, um die sich vor allem STARCK ('56a,b) und LUCKETT ('74, '78) in einer funktionellen Betrachtung bemühen.
STARCK hält die von HEUSER und STREETER ('41) beschriebenen primitiven Entodermzellen der freien Rhesusblastozyste für "Mesenchymzellen" und faßt die ganze Phase der PDS-Bildung

unter dem Gesichtspunkt der vorzeitigen, überschießenden Mesenchymbildung zusammen. Er diskutiert ausführlich die Probleme der Homologisierung von PDS und SDS mit dem Dottersack anderer Wirbeltiere und kommt zu dem Schluß, daß nur der SDS als phylogenetisches Relikt homologisierbar sei, während die vorzeitige "Mesenchymbildung" und mit ihr die PDS-Entwicklung als sekundäres Anpassungsphänomen betrachtet werden müsse. Er sieht somit den PDS nicht als ein entodermales Derivat an und zieht darum - und aufgrund seiner Vorstellung von der Dehiszenzentwicklung des SDS (3.6.2) - den Begriff Exocoelblase dem des PDS vor.
An anderer Stelle weist STARCK ('75) mit Bezug auf diese vorzeitige "Mesenchymbildung" in der zweiten Entwicklungswoche darauf hin, daß mit Mesenchym, Mesoblast oder Mesoderm keine genetische Einheitlichkeit ausgedrückt werden kann, sondern Strukturen unterschiedlichen genetischen Ursprungs nur histologisch funktionell beschrieben werden.
Da die Mesoblastbildung die Grundlage für die Gefäßentwicklung ist, sieht STARCK die gesamte frühzeitige, überschießende Bildung von extraembryonalem Retikulum als eine Anpassung an die speziellen Bedingungen des Stoffaustausches während der intrauterinen Entwicklung bei Primaten an, die auf einen frühzeitigen Aufbau der Gefäßverbindungen zwischen Keimscheibe und Anhangsorganen abzielt.
Aufgrund der Befunde von LUCKETT ('78) stellt sich nun allerdings die Bildung von extraembryonalem, entodermalen Retikulum als ein Charakteristikum der 2. "Woche" (7. - 12. Tag) dar, während die Mesoblastproliferation und daran anschließend die Gefäßbildung erst in der 3. "Woche" (13. - 19. Tag) beginnt. Die Versorgung bis zur Ernährung durch die diskoidale Plazenta würde demnach in 4 Schritten verlaufen:

1. "Woche" (1.-6. Tag)

Durch die Bildung der freien Blastozyste entsteht für den Embryonalknoten ein inneres Milieu, das durch die äußere Trophoblastmembran reguliert wird.

2. "Woche" (7. - 12. Tag)

Während sich mit der Implantation "nach außen" zum mütterlichen Gewebe das Synzytium des Trophoblasten mit seinen Lakunen bildet, entsteht "nach innen" aus extraembryonalem Entoderm ein PDS und flüssigkeitsreiches Retikulum. Sein "Saftlückensystem" (STARCK '75) ist schalenartig vor der Keimscheibe ausgebreitet und liegt als transitorisches Ernährungs- und Stoffwechselorgan zwischen Keimscheibe und mütterlichem Organismus. Dieses "Saftlückensystem", das eine zirkuläre Verbindung zwischen Trophoblast und Dottersack herstellt, ist umso ausgedehnter, je vollständiger eine Implantation interstitiell verläuft (siehe 3.2.2). Über die Diffusions- und Transportwege zwischen Trophoblast und Keimscheibe und über die Strömungsverhältnisse innerhalb der frühembryonalen Höhlen liegen aus dieser Zeit allerdings keine genauen Befunde vor (siehe auch Abschnitt 4.9).

3. "Woche" (13. - 18. Tag)

Mit der Proliferation von extraembryonalem Mesoblast findet die Umwandlung zum SDS und eine Degeneration des extraembryonalen Retikulums zum Magma retikulare statt. Zugleich beginnt mit der Bildung des Haftstiels die Vasikularisierung von Chorion und Dottersack.

4. "Woche" (ab 19. Tag)

Durch die Ausbildung der allanto-chorialen Gefäßbrücke zwischen Keimscheibe und Anhangsorganen und die anschließende Entwicklung der diskoidalen Plazenta ist die Entwicklung des embryonalen Ernährungssystems am Ziel. Mit der Ausbildung der Plazenta bleibt die Entwicklung des DS stehen und er degeneriert. (Zur Evolution des Haftstiels siehe auch Abschnitt 5.2).

4. Amnion

> "The amnion .... appears early and persists throughout gestation - a veritable Methuselah as extraembryonic structures go." (HERTIG '45, S. 107).

Die Amnionhöhle entsteht beim Menschen mit - oder unmittelbar nach - Implantationsbeginn (Stadium 5a, Abb. 7) im dorsalen Bereich des Embryonalknotens. Durch ihre Ausdehnung wird der Epiblast bis auf einen schmalen kaudalen Bereich vom polaren Trophoblast abgegliedert (Stadium 5c) und liegt als Keimscheibe vom Stadium 6 an zwischen der dorsalen Kammer des Amnion und der ventralen Kammer des SDS (Abb. 10). Bei der Abfaltung der Keimscheibe vom Stadium 9 an wird das Amnion um die gesamte Embryonalkörperanlage gezogen und bildet so bis zur Geburt die innerste Hülle, die den Fetus unmittelbar bedeckt (Abb. 43).
Der Begriff "Amnion" geht zurück auf das Griechische "amnos" (Lamm). VESALIUS verwendet 1453 in seinem Werk "De humani corporis fabrica" dafür "membrana agnina" (Schafshaut). Beide Begriffe beziehen sich in ihrer Bildhaftigkeit auf das gefäßlose, von extraembryonalem Mesoblast bedeckte Amnion, bevor es sich mit dem Chorion verbindet.

4.1. Amniogeneseformen

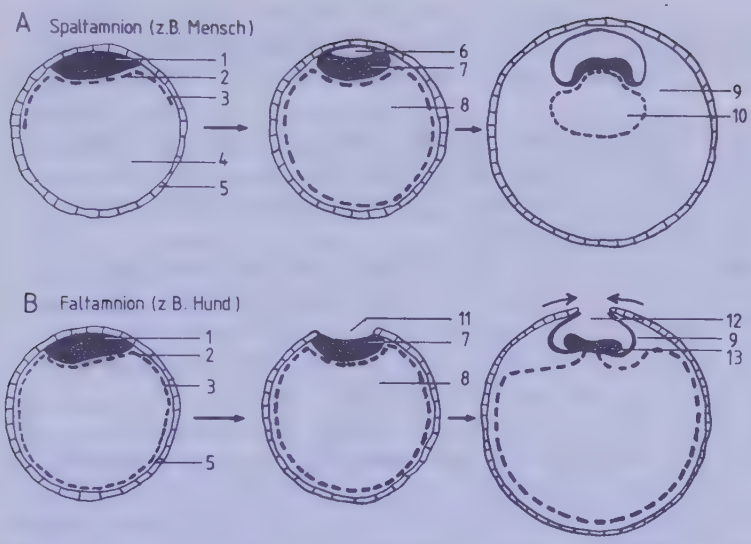
Die Amniogenese verläuft innerhalb der Wirbeltierreihe prinzipiell in zwei Formen, die PORTMANN ('69, S. 279) charakterisiert.

> "Das Amnion entsteht entweder, indem die Embryonalanlage in die Oberfläche der Keimblase früh schon aufgenommen wird und sich dann einsenkt (Faltamnion, Pleuramnion) oder indem zwischen Trophoblast und der bereits unter diesem liegenden Embryonalanlage ein Spalt auftritt, der sich zur Amnionhöhle ausweitet (Spaltamnion, Schizamnion)"(Abb. 44).

Beim Faltamnion verschließen sich die Ränder der eingesenkten

b. 44

niogeneseformen



Spaltamnion

Im Embryonalknoten (oder zwischen Embryonalknoten und Trophoblast) entsteht durch Dehiszenz ein Spaltraum, der sich vergrößert und die Amnionhöhle bildet.

Faltamnion

Über dem Embryonalknoten eröffnet sich der Trophoblast und bezieht den Embryonalknoten in die Oberfläche der Keimblase ein. (Bei Arten, bei denen sich noch kein lokalisierter Embryonalknoten gebildet hat, entfällt dieser Schritt.) Dann senkt sich der Embryonalknoten ein und formiert sich zur Keimscheibe. Die Ränder falten sich auf und verschließen sich in der Amnionnaht.

(1- Embryonalknoten; 2- Entoderm; 3- extraembryonales Entoderm; 4- Blastozystenhöhle; 5- Trophoblast; 6- Amnionhöhle; 7- Keimscheibe; 8- Primärer Dottersack; 9- Chorionhöhle (Exocoel); 10- Sekundärer Dottersack; 11- Trophoblasteröffnung; 12- Faltamnionhöhle; 13- Embryonalkörperanlage).

Keimscheibe wieder über ihr in der Amnionnaht. Über die Spaltamnionbildung und über die Zwischenformen gehen die Auffassungen im Detail auseinander. Dabei treten zwei zentrale Fragen hervor:

- Entsteht die Amnionhöhle im Embryonalknoten oder zwischen Embryonalknoten und polarem Trophoblast?
- Bildet sich das Amnion aus Zellen des polaren Trophoblast oder des primären Ektoderms?

Die Frage nach dem genauen Ort der Spaltamnionbildung wird noch komplizierter bei den zahlreichen Zwischenformen. Bei manchen Insektivoren und anderen primitiven Familien finden sich z.B. primär Spaltbildung, dann Öffnung nach dorsal und anschließende Faltamnionbildung (LUCKETT '74).

MOSSMAN ('37) stellt die Form der Spaltamnionbildung, die PORTMANN oben gekennzeichnet hat, ebenfalls als eine Zwischenform (z.B. bei der Fledermaus) zwischen Faltamnion und Höhlenamnion ("cavity-amnion, shizamnion") dar. Das eigentliche Höhlenamnion soll innerhalb einer "amnio-embryonic mass of cells" auftreten. Auch STARCK ('56 b) geht bei den Hominoiden von der Bildung eines Spaltamnions durch die Konfluenz mehrerer Spalten in einer soliden Zellmasse aus. LUCKETT ('75) spricht beim Spaltamnion schließlich vom Zusammenfluß von Interzellularspalten eindeutig innerhalb des Embryonalknotens bei Erhaltung der darüberliegenden Trophoblastmembran und weist diesen Modus als den einleitenden Schitt der Amniogenese beim Rhesusaffen und beim Menschen nach (siehe Abschnitt 4.2.1).

HENDRICKX ('72) gibt Faltamnion für Prosimier und Spaltamnion (zwischen Trophoblast und Embryoblast) für Anthropoiden an (Tab. 10). MOSSMAN ('37) versuchte eine für die Säuger im allgemeinen gültige Regel zu finden und stellte fest, daß Faltamnion mit oberflächlicher Implantation und Spaltamnion mit interstitieller Implantation einhergeht. Je interstitieller die Implantation ist, umso ausschließlicher tritt Spaltamnionbildung auf.

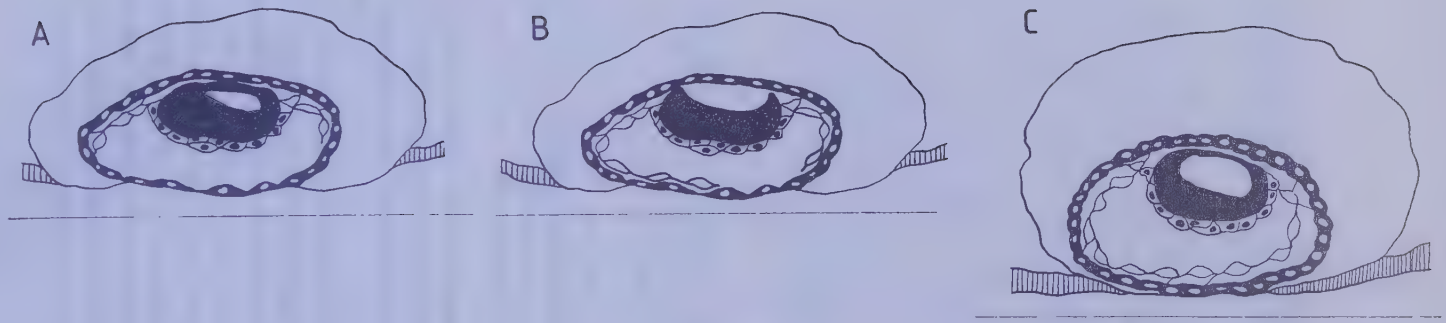
Eine evolutive Bewertung der Amniogeneseformen wurde häufig versucht. STARCK ('59) stellt eine historische Übersicht über die Entwicklung der Amniogenesetheorien und deren phylogenetische Argumente zusammen und kommt zu dem Schluß, daß als

primäre Form das Faltamnion im Zusammenhang mit Dotterreichtum angenommen werden müsse, wie es für die Vögel charakteristisch ist.
LUCKETT ('75) hat sich darüberhinaus um eine funktionelle Betrachtung der Amniogeneseformen bemüht. Spaltamnion tritt während der Ontogenese in der Regel früher auf als Faltamnion und prinzipiell immer bei Implantation am embryonalen Pol (LUCKETT '74). Er nimmt an, daß für die Invaginationsbewegungen bei der Primitivstreifen- und Mesodermbildung eine freie dorsale Oberfläche gegeben sein muß. Aus diesem Grunde kommt es bei allen Säugern, bei denen der polare Trophoblast wegen der embryonalen Implantation nicht einreißen kann, zu einer Spaltamnionbildung, so daß der "freie Rücken" für die Primitivstreifenentwicklung entsteht. LUCKETT sieht die Spaltamnionbildung, die Implantation am embryonalen Pol und weitere Charakteristika der Implantation im engen Zusammenhang mit der Evolution des Uterus simplex bei Simiae (siehe auch Abschnitt 5.2, Tab 10).
Spaltamnion bei embryonal orientierter Implantation tritt auch beim Menschen auf. Allerdings bestehen über den Entwicklungsablauf im Einzelnen noch unterschiedliche Auffassungen.

4.2 Theorien über die Amniogenese beim Menschen

4.2.1 Amniogenese nach LUCKETT ('75, Abb. 45)

Nach einer Revision von Carnegie-Exemplaren des Rhesusaffen und des Menschen in Bezug auf die Amniogenese widersprach LUCKETT ('75) den tradierten Vorstellungen vom Trophoblastursprung des Amnion.
Nach seiner Auffassung entwickelt sich durch Höhlung ("cavitation") im Embryonalknoten nach 7 Tagen (Stadium 5a) eine vorläufige Amnionhöhle (Abb. 45). Durch Ausdünnung des Höhlendaches und die periphere Erweiterung der Höhle öffnet sich das Dach und die Keimscheibe erscheint schalenartig unter dem polaren Trophoblast gewölbt. Die entstandene Höhlung wird am Boden durch Embryoblast und im Dach von Trophoblast gebildet und soll nach LUCKETT ('75) Tropho-Epiblast-Höhle genannt werden (Abb. 45B). Im weiteren Verlauf der Entwicklung falten



A Im Embryonalknoten entsteht durch Dehiszenz eine vorläufige Amnionhöhle (7. Tag).

B Durch Ausdehnung des Embryonalknotens nach lateral eröffnet sich das Dach der vorläufigen Amnionhöhle, und es bildet sich vorübergehend die Tropho-Epiblast-Höhle (8. Tag).

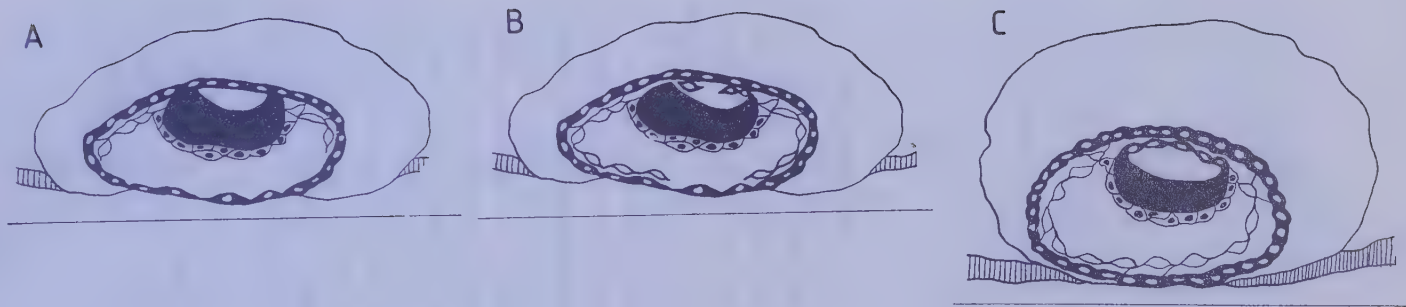
C Die Epiblasträander falten sich wieder nach dorsal auf und proliferieren bis zum Verschluß des Daches der definitiven Amnionhöhle (9. Tag).

Abb. 45
Amniogenesetheorie nach LUCKETT ('75)

sich die Epiblasträndер nach dorsal und wachsen entlang der Trophoblastmembran aufeinanander zu. Sie verschließen sich etwa am 9. Tag und bilden damit die definitive Amnionhöhle (Abb. 45 C). Die Amniogenese des Menschen wäre damit der vom Igel und der Fledermaus grundsätzlich ähnlich.
LUCKETT griff damit wieder Position von HUBRECHT (1889), GERARD ('33), CELESTINO da COSTA ('41) und VAN DER HORST ('49) auf, die davon ausgingen, daß die Amnionhöhle im Embryonalknoten und die Amnionmembran aus Embryoblastmaterial entsteht. Er stellte sich mit dieser Auffassung vor allem für die Stadien 5a-c in Widerspruch zu den allgemein gültigen Vorstellungen.

4.2.2 Amniogenese nach HERTIG ('45, '68, Abb. 46)

Wie bei der Entstehung von Chorion und Dottersack (Abschnitt 3.2) gehen auch die Vorstellungen über die Amniogenese in den Lehrbüchern zurück auf die Arbeit von HEUSER und STREETER ('41) über den Rhesusaffen und die darauf bezogenen Arbeiten von HERTIG und ROCK ('41, '45, '49) über junge menschliche Exemplare. Darin wurde die Auffassung vertreten, daß die "auxilliary tissues" des Embryos durch "in situ Delamination und Differenzierung" vom Zytotrophoblasten ausgehend nach innen in die Blastozystenhöhle hinein gebildet werden. Dazu würden neben extraembryonalem Mesoblast, extraembryonalem Entoderm, Gefäß- und Bindegewebszellen von Plazenta, Haftstiel und Nabelschnur auch"amniogene Zellen" (oder "Amnioblasten") gehören, die die Amnionmembran bilden. Nachdem zwischen Embryonalknoten und Trophoblast ein Spaltraum entstanden ist, sollen vereinzelte Amnioblasten vom polaren Trophoblast delaminieren, sich sekundär zusammenschließen und durch Verbindung mit dem Epiblastrand eine geschlossene Amnionhöhle bilden (Abb. 46).
Diese Auffassung galt für einzelne Autoren mit mehr oder weniger starken Einschränkungen als gesichert (STRAUSS, '45, STARCK, '56a,b, '75, MAZANEC '59, HENDRICKX '72), während O'RAHILLY ('73) erneut darauf hinwies, daß diese Theorie noch



A Zwischen Trophoblast und Embryonalknoten bildet sich durch Dehiszenz die primäre Amnionhöhle.

B Durch Delamination vom Trophoblast bilden sich vereinzelte Amnioblastzellen.

C Mit fortschreitender Delamination fügen sich die einzelnen Amnioblastzellen sekundär zum Dach der Amnionhöhle zusammen.

Abb. 46
Amniogenesetheorie nach HERTIG ('45, '68)

nicht als belegt betrachtet werden kann.
Im Anschluß an die Darstellung der Exemplare des Stadiums 5a-c in Bezug auf ihre Amniogenese sollen beide Amniogenesetheorien erneut einander gegenübergestellt werden (Abschnitt 4.3.4). Dabei werden vorwiegend im Kapitel "Chorion und Dottersack" schon erwähnte Exemplare berücksichtigt (Tab. 4).

4.3 Exemplare des Stadium 5

4.3.1 Stadium 5a: Kompakter Trophoblast

4.3.1.1 C 8020 (HERTIG und ROCK '45, Abb. 14)

Nach HERTIG und ROCK ('45) zeigen die primären Ektodermzellen dieses 7,5 Tage alten Exemplars kein deutliches Anordnungsmuster und keine einheitliche Gestalt. Zwei Spalten, davon eine nicht abgebildet und durchgängig zur Chorionhöhle, werden als Anlagen der Amnionhöhle beschrieben. Beide sollen zwischen Epiblast und Trophoblast liegen. Die Zellen, die das Dach der Amnionhöhle bilden, werden amniogene Zellen (Amnioblasten) genannt. Sie stehen in unmittelbarem Kontakt zum Trophoblasten und sollen durch Delamination von dort gebildet werden. Seitlich verbinden sie sich mit den primären Ektodermzellen. Wie HERTIG und ROCK ('45) betonen auch STRAUSS ('45) und STARCK ('56a) das spindelförmige Aussehen der Amnioblasten gegenüber den vieleckigen primären Ektodermzellen. (HERTIG und ROCK '45, S. 84, Fig. 3, Section 6-5-9).
LUCKETT ('75) beschreibt dagegen nur eine einzige Anlage der primären Amnionhöhle innerhalb des ovoiden Epiblast. Sie liegt am dorsalen Pol und ist ringsum deutlich von primärem Ektoderm umgeben ohne direkten Kontakt zum darüberliegenden Trophoblast. Die amniogenen Zellen sind am Ort ihrer Verbindung mit dem Epiblastrand kubisch und werden erst auf der Höhe des Amniondaches schuppenartig. Die von HERTIG und ROCK erwähnte zweite Höhle soll nach LUCKETT ('75) nicht homolog mit der beschriebenen primären Amnionhöhle, sondern eine Spalte zwischen Embryonalknotenrand und Trophoblast sein (LUCKETT '75, S. 165, Fig. 8, Section 6-5-8).

4.3.1.2 C 8225 (HERTIG et al. '56, Abb. 15)

Die Amnionhöhle dieses Exemplares erscheint in der Betrachtungsweise von HERTIG et al. ('56) als flacher Spalt zwischen Epiblast und kubischen bis schuppigen Amnioblasten, die sich vom darüberliegenden Zytotrophoblasten in Form und Färbung unterscheiden. Während HERTIG ('45) den Keim C 8225 in Bezug auf die Amniogenese jünger als C 8020 ansieht, hält ihn LUCKETT ('75) trotz geringerer Größe wegen seiner differenzierten Trophoblastentwicklung mit Synzytiotrophoblastbildung für älter.
Der Epiblast ist nach dorsal leicht konkav gewölbt, und seine zylinderförmigen Zellen sind schon regelmäßiger als bei C 8020

angeordnet. Die primäre Amnionhöhle ist gegenüber C 8020 etwa doppelt so groß.
Die Zellen, die das Dach der Höhle bilden, sind auch nach LUCKETT ('75) wahrscheinlich Trophoblastzellen. Er äußert sich nicht dazu, daß diese Zellen sich in Färbung, Größe und Gestalt deutlich von den anderen Zytotrophoblastzellen unterscheiden, sondern erwähnt nur, daß sie in durchgängigem Zusammenhang mit der übrigen Zytotrophoblastlage stehen. Nach seiner Auffassung (Abb. 45) wäre damit die "primäre Amnionhöhle" schon in die "Tropho-Epiblast-Höhle" übergegangen.

4.3.1.3 C 8155 (HERTIG und ROCK '49, Abb. 16)

Bei diesem 8 Tage alten Exemplar ist der Implantationskollaps trotz längerer Entwicklung noch weniger zurückgebildet als bei den jüngeren Stadien. Der Epiblast ist nach dorsal konkav gewölbt und besteht aus großen Zylinderzellen in mehrreihiger Anordnung. Eine gut ausgebildete Amnionhöhle liegt zwischen dem gekrümmten Epiblast und dem darüberliegenden Trophoblast und steht an einer Stelle in Verbindung mit der Blastozystenhöhle. Sie ist gefüllt mit eosinophilem Material und dichten Zellkerntrümmern. Trotz fast vollständiger Implantation und ausgeprägter Trophoblastdifferenzierung sollen nur einige fragliche, nicht abgebildete Amnioblasten dorsal von der Höhle zu finden sein.
LUCKETT ('75) hält C 8155 für deutlich reifer als die beiden vorigen Exemplare. Dafür sprechen die Epiblastdicke und -krümmung, seine Zellanordnung, der Grad der extraembryonalen Entodermauswanderung und die Andeutung von Lakunenbildung im Trophoblasten. Weil die Höhle "immer noch" von Trophoblast überdacht ist, nennt er sie Tropho-Epiblast-Höhle.

4.3.2 Stadium 5b: Lakunen im Trophoblast

4.3.2.1 C 8171 (HERTIG und ROCK '49, Abb. 18)

Die bilaminare Keimscheibe aus primärem Ektoderm und primärem Entoderm wölbt sich wie C 8155 konkav-konvex. Sie ist schon größer und auf Grund der regelmäßigen Zellanordnung im Ektoderm auch reifer. Die dorsale kleine Amnionhöhle wird fast vollständig von amniogenen Zellen umschlossen, die je nach Lage kubisch bis abgeflacht sind. Als Beweis für die Auffassung von der Delamination wird von HERTIG und ROCK ('49) wieder die unmittelbare Verbindung über Zwischenstufen der Differenzierung von Amnioblasten und Zytotrophoblasten angeführt.

Das Exemplar C 8215 (HERTIG et al. '56, LUCKETT '78, Abb. 17) ist wahrscheinlich etwas jünger als C 8171, aber in Bezug auf die Amniogenese ähnlich entwickelt.

4.3.2.2 C 8004 (HERTIG und ROCK '45, Abb. 19)

Wie in der Blastozystenhöhle sind auch in der Amnionhöhle Reste

einer Blutung aus mütterlichem Gewebe zu sehen. Die Ektodermzellen bilden wieder eine zur Amnionhöhle konkave mehrreihige Zylinderzellformation. Die Amnioblasten sind dorsal vom Zentrum der Amnionhöhle deutlich ausdifferenziert und abgeflacht und vom Trophoblasten getrennt, während sie am Epiblastrand weniger differenziert sind. Die Höhle ist nach HERTIG und ROCK noch nicht vollständig abgeschlossen. Im Gegensatz zu den anderen 9 Tage alten Stadien sind im Amnionepithel dieses Exemplars vereinzelte Mitosen zu finden. HERTIG ('68) beschreibt die primären Amnionzellen generell an Hand dieses Exemplares als weder den Trophoblast- noch den primären Ektodermzellen ähnlich.

4.3.3 Stadium 5c: Kommunizierende Lakunen

4.3.3.1 "Davies-Harding-Ovum" (DAVIES '44, Abb. 20)

DAVIES, der sich in Bezug auf die Entstehung von extraembryonalem Retikulum der Delaminationstheorie angeschlossen hatte (siehe Abschnitt 3.3.3.1), stellt heraus, daß die dorsalen Amnionzellen dieses 10 Tage alten Exemplars von "Mesoblastzellen" kaum zu unterscheiden sind. Er nimmt darum an, daß Amnioblasten wahrscheinlich auch über "Mesoblastzellen" vom Trophoblasten abstammen und über "transitory cells" miteinander in Verbindung bleiben. Eine Restöffnung im Amnion ist u.U. verantwortlich für das Auftreten von feingranuliertem, eosinophilen Präzipitat und verschiedenen mütterlichen Blutzellen in der Amnionhöhle, wie auch im PDS und in der Chorionhöhle.

4.3.3.2 C 7699 (HERTIG und ROCK '41, Abb. 21)

Die Amnionhöhle dieses 11 Tage alten Exemplars liegt exzentrisch am embryonalen Pol in der runden Chorionhöhle dem Trophoblasten an und läßt aus der graphischen Rekonstruktion in der Keimscheibe andeutungsweise schon eine longitudinale Achse erkennen. Die Ektodermzellen sind deutlich mehrreihig und senkrecht zur Ebene der Keimscheibe angeordnet mit vorwiegend ventralen Vakuolen und Mitosen. Die Amnionhöhle ist von der Chorionhöhle nahezu vollständig abgetrennt, wobei Amnioblasten noch weiterhin in Verbindung zum Zytotrophoblasten stehen. Ihre Form ist meist spindelig, aber variiert entsprechend ihrer Lage. In der Amnionhöhle liegt, wie in Chorion und PDS eosinophiles Präzipitat mit einigen Kernfragmenten.

4.3.3.3 "Miller-Embryo" (STREETER '26, Abb. 22)

Trotz der unvollständigen und technisch mangelhaften Schnittserie ist eine vollständige Amnionhöhle zu erkennen. Sie ist in ihrem ektodermalen Boden mehrere Zellen dick, sonst z.T. einschichtig, aber kompakt. Die Zellen oberhalb des Amniondaches betrachtet STREETER als primitives Mesoderm und Anlage des Haftstiels.

4.3.3.4 "Embryo Dible-West" (DIBLE und WEST '41, Abb. 23)

DIBLE und WEST ('41) sind in der Beschreibung ihres 12,5 Tage alten Embryos nur zögernd bereit, sich HEUSER's und STREETER's Amniogeneseauffassung anzuschließen. Sie konstatieren aber, daß zwischen dem ventralen Amnionboden aus Ektodermzellen und den lateralen und dorsalen Amnioblasten ein deutlicher Gestaltunterschied besteht, und daß der Raum zwischen dorsalem Amnion und Trophoblast mit "primitiven Mesoblastzellen" gefüllt ist. Beide Befunde sprechen ihrer Meinung nach gegen die Bildung der primären Amnionhöhle innerhalb des Embryonalknotens, sondern doch für die Delamination von Amnioblasten aus Trophoblastzellen.

4.3.3.5 C 7700 (HERTIG und ROCK '41, Abb. 24)

Bei diesem charakteristischen 12-Tage-Exemplar ist der Implantationskollaps vollständig überwunden und der gedehnte PDS drängt die Keimscheibe mit dem Amnion nahe an den embryonalen Trophoblast. Über der nach dorsal konvexen Keimscheibenoberfläche wölbt sich das membranöse Amnion, ist aber nach HERTIG und ROCK ('41) noch nicht vollständig geschlossen. Auf diesen verbliebenen Öffnungen befinden sich Amnioblasten in Mitose.

An diesem Exemplar stellten HERTIG und ROCK ('41) ihre Amniogeneseauffassung durch Delamination erstmalig vor. Auf der entsprechenden Abbildung (HERTIG und ROCK '41, Fig. 27, Section 5-7-7) sind die Zytotrophoblastzellen als dichte Membran mit eindeutiger Oberflächenkontur zur Blastozystenhöhle zu erkennen. Darunter liegen Zellen zum Teil in Mitose und stehen über Zellfortsätze mit den Trophoblastzellen in Verbindung. An einzelnen Stellen scheinen Zellen gerade aus der Membran auszutreten. Tiefer in der Blastozystenhöhle liegende Zellen sind aneinandergefügt und bilden eine laterale Amnionwand. Die Amnionzellen sind z.T. schon epithelial abgeflacht oder noch vielgestaltig.
Auch bei weiteren 12 Tage alten Exemplaren (C 8330, Abb. 25, siehe Abschnitt 3.3.3.6) ist das Amnion mit der Keimscheibe durch die maximale Ausdehnung des PDS unmittelbar an den embryonalen Trophoblast gedrängt und zeigt zum Teil nur eine spaltförmige Höhle. Im kaudalen Epiblast tritt bei C 8330 eine deutliche Auflockerung ein, die LUCKETT ('78) als Proliferationszone für extraembryonalen Mesoblast ansieht.

4.3.4 Zusammenfassung und Diskussion des Stadium 5

Für die Fragestellung nach dem Ursprungsort und dem Ausgangsmaterial für die Amnionwand ergibt sich folgendes.
Während HERTIG und ROCK ('45) für C 8020 wiederholt versichern, daß die Zellen dorsal der Spaltraumbildung Trophoblastzellen seien, sieht LUCKETT darin ebenso nachdrücklich Epiblastzellen.

In der Abbildung von HERTIG und ROCK ('45, Fig. 3, Section 6-5-9) ist der Zusammenhang der Zellen dorsal und ventral vom Spaltraum in der Tat viel weniger deutlich als bei LUCKETT ('75, Abb. 8, Section 6-5-8). Auf Grund dieser Abbildung erscheint HERTIG und ROCK's Identifikation der dorsalen Zellen eher willkürlich. Soweit man von dem einzigen Exemplar in diesem anfänglichen Stadium der Amniogenese ausgehen darf, scheint LUCKETTs Auffassung von der Entstehung einer primordialen Amnionhöhle innerhalb des Embryonalknotens im dorsalen Bereich zutreffend zu sein.
Alle weiteren Exemplare des Stadiums 5a und 5b wären entsprechend den Vorstellungen von LUCKETT schon in die Phase der dorsalen Öffnung und Bildung einer Tropho-Epiblast-Höhle übergegangen. Dabei bleibt für C 8225 ungeklärt, wie die kleinen kubischen Zellen des Amniondaches im Unterschied zu den übrigen Trophoblastzellen entstehen und ob es sich um Amnioblastzellen handelt oder nicht. In diesem Zusammenhang ist festzuhalten, daß bei C 8225 (7,5 Tage) eine äußerst schmale Amnionhöhle, aber laut HERTIG et al. ('56) zahlreiche Amnioblasten vorhanden sind, während bei C 8155 (8 Tage) eine deutliche Amnionhöhle aber keine Amnioblasten zu finden sind. O'RAHILLY ('73) geht angesichts dieser Entwicklungsdifferenzen davon aus, daß entweder das Amnion oder die Amnionhöhle zuerst erscheinen. Aus der Deutung von LUCKETT ('75) ergeben sich beide Entwicklungsvarianten jedoch entsprechend der Altersangaben als aufeinander folgende Stadien.
Es gelingt ihm allerdings bis auf das Exemplar C 8004 nicht, überzeugende Befunde für die Umfaltung und Proliferation der Epiblasträndер zu liefern, die bei 8 bzw. 9 Tage Exemplaren zu erwarten wären (Abb. 45c). Stattdessen fällt auf, daß sich die Zellen des primären Ektoderms zunehmend senkrecht zur Ebene der Keimscheibe anordnen und gleichzeitig nach dorsal eine konkave Höhlung und nach ventral eine konvexe Wölbung entstehen lassen (siehe auch Abschnitt 4.9).
Wie bei der Diskussion um die Entstehung des extraembryonalen Retikulums (Abschnitt 3.2) stützten sich die Vertreter der Delaminationsauffassung auch bei der Amniogenese auf die unterschiedliche Zellgestaltung von Amnioblasten (schuppenartig) und primärem Ektoderm (kubisch bis zylinderförmig) und die

Verbindung zum Trophoblast über "Zwischenformen". Beide Argumente konnten im Rahmen der Diskussion um die Dottersackentstehung entkräftet werden. Auch für die Amniogenese weist LUCKETT ('75) hin auf die elektronenmikroskopischen Befunde von ENDERS ('71) an verschiedenen Säugern im frühen Implantationsstadium, bei denen eine trophoblastische Basalmembran eine Delamination von Amnioblasten verhindere. Bei mindestens einem Exemplar (C 8215) sei sie schon lichtmikroskopisch als azidophile Membran zu erkennen. Daraus folgt: "There is no evidence for intermediate cell-types between cytotrophoblast and amniogenic cells of the epiblast" (LUCKETT '75, S. 154).

Vor allem bei den Exemplaren des 12. Tages (C 7700), bei denen HERTIG und ROCK ('41) ihre Delaminationstheorie vorführten, geht die enge Nachbarschaftsbeziehung zwischen Amnion und Trophoblast wahrscheinlich weniger auf einen Entstehungszusammenhang als auf die Verdrängung durch den PDS zurück. Die Amnionzellen legen sich dadurch sekundär an die Blastozystenwand an. Daß die unterschiedliche Morphologie von Amnioblast- und Epiblastzellen, die in den Originalbeschreibungen bis in die späten Stadien ausführlich dargestellt wird und oft im Widerspruch zu den Abbildungen steht, kein Argument gegen einen gemeinsamen Ursprung ist, wurde schon am Beispiel des extraembryonalen Entoderms ausgeführt (Abschnitt 3.2.2). Interessant ist an dieser Stelle, daß demgegenüber häufig die Ähnlichkeit, manchmal sogar Unterschiedslosigkeit von Amnionzellen und extraembryonalem Retikulum - von vielen Autoren als "Mesoblast" angesehen - beschrieben wird.
Obwohl bei der Maus die topographischen Verhältnisse im dorsalen Bereich durch die Entwicklung des "Ektoplacental Cone" anders als beim Menschen und darum nicht ohne weiteres vergleichbar sind, sei dennoch erwähnt, daß sich in experimentellen Untersuchungen das Amnion der Maus ebenfalls als ektodermales Derivat herausgestellt hat (GARDNER, '82). Auch HERTIG ('68) unterstützt mit Befunden an pathologischen Embryonen den Ektodermursprung des Amnions, obwohl er selbst die Befunde anders wertet. Der Trophoblast kann sich regelrecht bis zur Zotten- und Gefäßbildung entwickeln, auch wenn kein

Embryo im Innern existiert. Das Amnion ("... although normally derived from the trophoblast ...") würde sich allerdings wegen der "fehlenden Induktion durch den Embryo" nicht entwickeln. Naheliegender ist aber die Deutung, daß mit dem fehlenden Embryo auch die Ursprungszone des Amnions fehlt.
Daraus ergibt sich zusammenfassend, daß es sich beim Amnion des Menschen mit größerer Wahrscheinlichkeit um eine Bildung aus dem primären Ektoderm handelt, ohne daß ein Zuwachs vom Trophoblasten stattfindet, wie HERTIG ('45), STRAUSS ('45), STARCK ('56a, b) und MAZANEC ('59) angenommen hatten. Ob die ersten Phasen der Amniogenese von der Entwicklung einer primären Amnionhöhle im Embryonalknoten über deren dorsale Eröffnung zur Tropho-Epiblast-Höhle und anschließendem Verschluß zur definitiven Amnionhöhle entsprechend den Vorstellungen von LUCKETT ('75) tatsächlich den Verhältnissen beim Menschen entsprechen, kann auf Grund der wenigen Exemplare allerdings noch nicht sicher bestätigt werden.

4.4 Exemplare des Stadium 6

Für die Amniogenese im Stadium 6 ist die Ausbildung der axialen Keimscheibe und die Bildung von extraembryonalem Mesoblast im Bereich der kaudalen Primitivstreifenregion von Bedeutung. Durch die Achsenbildung erhält der Boden der Amnionhöhle seine charakteristische Kontur (Abb. 31), und durch die Mesoblastproliferation entwickelt sich neben der Befestigung durch die Haftstielanlage eine zweite äußere Schicht des Amnions. Während für den Dottersack und das Chorion die Ereignisse in diesem Stadium geradezu dramatisch verlaufen, verändert sich die Amnionhöhle relativ wenig.

4.4.1 C 9250 (LUCKETT '78, Abb. 26)

Wohl im Zusammenhang mit der Aktivität im kaudalen Primitivstreifen ist die Keimscheibe dieses 13-Tage-Exemplars stark nach ventral vorgewölbt und läßt dorsal eine kleine trichterförmige Amnionhöhle entstehen. Ihr Dach ist unregelmäßig konturiert, und Amnioblast-, Mesoblast- auch etwaige extraembryonale Entodermzellen sind in diesem Gebiet zahlreich und nicht zu unterscheiden.

4.4.2 C 8905 (LUCKETT '78, Abb. 27)

Die Amnionhöhle bei diesem Exemplar ist noch ähnlich dem schmalen Spaltraum, zu dem die Amnionhöhle bei den meisten Exemplaren des 12. Tages durch die PDS-Ausdehnung zusammengedrängt wurde. Sie liegt mit der in Transversalschnitt relativ geraden Keimscheibe in der Nähe des Trophoblast und ist allseitig von proliferierendem extraembryonalem Mesoblast umgeben.

4.4.3 C 6900 (LINZENMEIER '14, Abb. 29)

Auch bei diesem 13 Tage alten Exemplar entwickelt sich am embryonalen Pol ein Chorionmesoblasthügel, der die Anlage des späteren Haftstiels darstellt. Darin liegt dorsal das Amnion, ventral der primäre Dottersack und zwischen beiden die Keimscheibe. Damit sind die für die "dritte Woche" charakteristischen Nachbarschaftsbeziehungen in der doppelkammerigen Embryonalanlage entstanden. Die Keimscheibe steht hier - im Gegensatz zu den meisten anderen Exemplaren - innerhalb der Chorionhöhle fast senkrecht zur Endometriumoberfläche. Das Amnion wölbt sich halbkugelförmig darüber. Eine Verbindung zum Chorion wird als Amnionstrang vermutet (siehe auch für alle folgenden Exemplare mit ähnlichen Strukturen den Abschnitt 4.8: Amnionstrang).

4.4.4 "TORPIN" (KRAFKA '41, Abb. 30)

Bei dem longitudinal geschnittenen "Torpin"-Ovum fällt die kranial kollabierte Amnionhöhle auf. Ihre Basis wird durch zylindrisches Ektoderm gebildet, das in Abstufungen in ein abgeflachtes Amnionepithel übergeht. In dieser Übergangszone sind Mitosen zu finden. Am höchsten Punkt des Amniongewölbes liegt der Ansatz zu einem ausgeprägten Amniongang, der durch die darüberliegende Mesoblastzone den Zytotrophoblasten erreicht. Diese Verbindung ist weniger breitbasig als bei C 6900 und läßt damit die ersten Anzeichen der Abschnürung und Stielbildung erkennen.

4.4.5 C 7801 (HEUSER et al. '45, Abb. 31)

Die Keimscheibe dieses etwas älteren Exemplares zeigt im transversalen Schnitt eine zum Amnion konvexe, zum Dottersack konkave Wölbung. Im kaudalen Bereich des regelmäßig ausgebildeten Amnion ist eine Verdichtung des Chorionmesoblast als Haftstielanlage zu finden. Am höchsten Punkt der Amnionhöhle liegt eine Ausbuchtung, die als "potentieller" Amniongang gedeutet wird.

Während HEUSER et al. ('45) für SDS und Amnion miteinander in Verbindung stehende Mesoblastumhüllungen beschreiben, hält LUCKETT ('78) zumindest im kranialen Bereich diese Membranen für Reste des desintegrierten PDS, die sich teilweise auch noch über das Amnion legen (siehe Abschnitt 3.4.6). In der kaudalen Zone steht dagegen extraembryonaler Mesoblast an den

Rändern der Keimscheibe in Verbindung mit dem noch unvollständigen embryonalen Mesoderm des Primitivstreifens und legt sich als äußere Schicht dem Amnion an (LUCKETT '78, seine Fig. 27).

4.4.6 "Yale" (RAMSEY '38, Abb. 32)

Beim ebenfalls 13,5 Tage alten Embryo "Yale" sollen die Zellen vom Dach und den Seitenwänden des Amnions keinerlei Ähnlichkeit mit den Zellen des Ektoderms aufweisen, aber von benachbarten Mesoblastzellen dagegen kaum zu unterscheiden sein. Der Übergang vom Amnion zum Ektoderm sei abrupt und klar erkennbar.
Mit Bezug auf die von ihr schon damals untersuchten Exemplare des Rhesusaffen, die HEUSER und STREETER erst 1941 veröffentlichten, nimmt RAMSEY an, daß die Amnionzellen vom darüberliegenden Trophoblast entspringen und diese Amniogeneseform auch für den Menschen anzunehmen sei. Ihre Arbeit - sicher nicht unbeeinflußt von der Zusammenarbeit mit den Protagonisten der Carnegie-Institution - war die erste, die die Entwicklung des Amnions aus Material von außerhalb des Embryonalknotens beim Menschen für wahrscheinlich hielt.

4.4.7 "Edwards-Jones-Brewer" (BREWER '38, Abb. 34)

Bei dem 15 Tage alten Edward-Jones-Brewer-Ovum wird das Ektoderm aus einer Schicht Zylinderzellen auf einer deutlichen Basalmembran gebildet. Zum Rand der Embryonalanlage werden die Zellen niedriger, so daß im Querschnitt im axialen Bereich eine Vorwölbung in die Amnionhöhle auftritt. Die Amnionhöhle ist rund bis oval. Sie wird gebildet aus flachen Mesoblast-Zellen außen und "ektodermalen Zellen" innen, die im Zusammenhang mit dem Ektoderm stehen, aber deutlich davon abgrenzbar sind. Am höchsten Punkt des Amniondaches sind die Zellen kubisch und kaum zu unterscheiden von den haftstielbildenden Zellen. Hier befindet sich auch eine Amnionöffnung mit degenerierenden Zellen und Anzeichen von Koagulation. Daneben sind auch in der Amnionhöhle Zelltrümmer zu finden.

4.4.8 Zusammenfassung des Stadium 6

Während noch bei einigen 13-Tage-Exemplaren des frühen Stadiums 6 (z.B. C 8905) das Amnion wie im späten Stadium 5 durch die Ausdehnung des PDS zu einem schmalen Spalt zusammengedrückt ist, entsteht durch die Umwandlung in den SDS mehr Raum in der Chorionhöhle und das Amnion kann sich zu einer halbkugeligen Höhle ausdehnen. Sie schließt von dorsal zusammen mit dem SDS von ventral die Keimscheibe ein und bildet damit die für die "dritte Woche" charakteristische doppelkammerige Embryonalanlage.

Schon in diesem Stadium kann man erkennen, daß sich das Amnion den Wachstumsbewegungen der Keimscheibe anpaßt und passiv folgt (z.B. C 7801). Aus der deutlich konkaven Epiblastkontur der "zweiten Woche" wird durch die Primitivstreifenbildung die konvexe Kontur der "dritten Woche". Diese Kontur ist in den meist insgesamt diffusen und lockeren Geweben innerhalb der Chorionhöhle die erste eindeutige Gestaltung.
Durch die Proliferation von extraembryonalem Mesoblast erhält das Amnion bis zum Ende des Stadium 6 eine vollständige, mesoblastische Hülle, die mit dem Mesoblast des SDS und schon jetzt teilweise mit dem embryonalen Mesoderm in Verbindung steht. Während man bei dieser äußeren Schicht vom "mesoblastischen Amnion" spricht, heißt die innere Schicht oft auch "ektodermales Amnion". Dieser Aufbau bleibt im Prinzip bis zur Geburt bestehen. Es bestätigt sich auch elektronenmikroskopisch, daß das Amnion einen äußerst einfachen Membrancharakter hat und durchgehend aus einschichtigem Epithel und einer Lage aus fibroblastischem Bindegewebe besteht, in das später große Mengen an Kollagenfibrillen eingelagert sind (HOYES '75).

4.5 Exemplar für das Stadium 7: C 7802 (HEUSER et al. '45, Abb. 38) (Tab. 7)

Bei dem 16,5 Tage alten Embryo C 7802, der als transversale Schnittserie vorliegt, wird wie häufig im Stadium 6, eine abrupte Grenze zwischen Amnion und Epiblast beschrieben. Die beiden Schichten des Amnion sind dünn, zum Teil einander angelegt, zum Teil durch dazwischen liegende Mesoblastzellen getrennt. Die kaudale Amnionwand ist stellenweise verdickt und gerät in enge Nachbarschaftsbeziehung zum Allantoisgang, der vom kaudalen Dottersack ausgehend in den Haftstiel eingewachsen ist.
Auch einige Ausläufer eines Amnionganges kommen in die Nähe der Allantois. Dieser Gang entspringt am Höhepunkt des Amniongewölbes und endet blind im Chorionmesoblast (Abb. 49 B). Seine distale Hälfte enthält ein Lumen, während die Amnionhöhle kegelartig in seine Basis übergeht und ihn integriert. Die Wand des Amnionganges ist stellenweise durch Spalten aufgelockert und enthält degenerative Granulationen. HEUSER nimmt an, daß die ursprüngliche Verbindung mit dem Zytotrophoblasten schon degeneriert ist und der entstandene Raum durch Mesoblast gefüllt sei.
Mit der Ausbildung der axialen Elemente der Embryonalanlage verändert sich die dorsale Kontur des Epiblasten. Seine Ränder sind nach wie vor aufgefaltet und in das dünne Amnion ausge-

zogen. Im Transversalschnitt geht die kranial konvexe im kaudalen Bereich in eine konkave Epiblastkontur über, die im Achsengebiet zusätzlich eine Rinne entstehen läßt (HEUSER et al. '45, Plate 5 und 6).

4.6 Exemplar für das Stadium 8: C 5960 (HEUSER '32, Abb. 47)

Wegen seiner ausgezeichneten Verarbeitung und Darstellung in Bezug auf Amnion und Keimscheibe sei dieses für Chorion und Dottersack wenig ergiebige Exemplar zusätzlich vorgestellt.

Die Keimscheibe ist in der Aufsicht birnenförmig symmetrisch mit dem breiteren Pol kranial. Sie ist auf der dorsalen Seite zum Amnion im kranialen Drittel transversal als auch longitudinal leicht konvex und damit - in allerdings nicht so ausgeprägter Form - ähnlich dem Exemplar C 8671 (siehe 3.7.2, Abb. 40). Gleichzeitig mit den ersten Auffaltungen der Neuralwülste beginnt eine laterale Abfaltung, die zu einer Verstärkung der Konvexität führt. Etwa im Zentrum liegt der nach kranial auslaufende Primitivknoten mit dem Eingang des Canalis neurentericus. Daran schließt sich nach kaudal die Primitivrinne an.

Das Amnion zeigt im ungeschnittenen Zustand blasenartige Erhebungen, die sich in der Schnittserie als dünnwandige Vesikel zwischen den beiden Amnionschichten herausstellen. Im Kaudalbereich sind sie zum Teil in Verbindung mit ähnlichen, noch ausgeprägteren Blasen im Haftstiel. Das Amnion ist lateral als auch kranio-kaudal gleichmäßig über die Keimscheibe gewölbt und zeigt keinerlei Einbuchtung. Auf Grund des guten Zustandes dieses Exemplars kann man wahrscheinlich davon ausgehen, daß Einbuchtungen und Faltungen des Amnions bei anderen Exemplaren Artefakte sind, und daß sich das Amnion in diesem Stadium normalerweise regelmäßig über die Keimscheibe wölbt.

Kaudal steht die Amnionhöhle über die Kloakenmembran in Nachbarschaft zur Allantois. Diese stülpt sich vom kaudalen Dottersack weit in den Haftstiel hinein vor und ist an ihrem distalen Ende ampullenförmig erweitert. Eine kegelförmige Ausweitung der Amnionhöhle in den Haftstiel hinein bildet ihre größte Höhe und kann als Residuum eines Amnionzipfels angesehen werden. Der Haftstiel ist rundum mit den oben erwähnten Vesikeln besetzt und enthält erste Gefäßanlagen.

4.7 Exemplar für das Stadium 9: Da 1 (LUDWIG '28, Abb. 48)

Durch die beginnende laterale Abfaltung der Keimscheibe und ihr Abheben vom Dottersack kranial hat das Amnion beim Embryo Da 1 nicht mehr für die früheren Stadien charakteristische Gewölbeform. Da es passiv der Abfaltungsbewegung folgt, wird es auf die Keimscheibe herabgezogen und beginnt sie zu umhüllen. Der Ort größter Nähe von Amnion und Keimscheibe ist im Transversalschnitt etwa auf Höhe des Canalis neurentericus, wobei nicht ausgeschlossen werden kann, daß die Amnionhöhle kollabiert ist. Kranial umhüllt das Amnion schon die sich

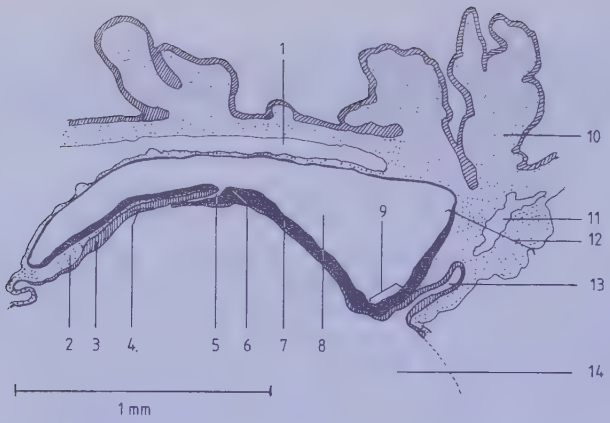


Abb. 47

C 5960 (HEUSER '32)

Medianschnitt im Stadium 8. In der Keimscheibe liegen die Achsenorgane : Chordafortsatz, Canalis neurentericus, Primitivknoten, Primitivstreifen, Kloakenmembran. Von der Kloakenmembran erstreckt sich ein kurzes Allantoisdivertikel in den Haftstiel, der auch schon Gefäßanlagen enthält.
1- Chorionhöhle; 2- embryonales Mesoderm; 3- Entoderm; 4- Chordafortsatz; 5-Canalis neurentericus; 6- Primitivknoten; 7- Primitivstreifen; 8- Amnionhöhle; 9- Kloakenmembran; 10- Chorionzotte; 11- Gefäßanlage; 12- Haftstielmesoblast; 13- Allantoisdivertikel; 14- Dottersack.

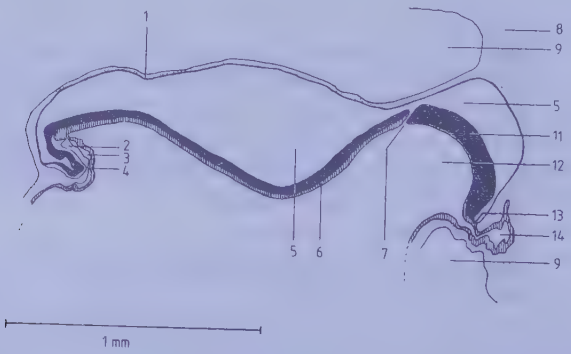


Abb. 48

Da 1 (LUDWIG '28)

Medianschnitt nach Rekonstruktion im Stadium 9. Die Amnionwand hat sich dorsal dem Primitivstreifen genähert. Die Keimscheibe faltet sich kranial und kaudal vom Dottersack ab und läßt in ihrer Mitte eine Lordose entstehen.
1- Amnion; 2- embryonales Mesoderm; 3- Perikardhöhle; 4- Entoderm; 5- Amnionhöhle; 6- Entoderm; 7- Canalis neurentericus; 8- Chorionmesoblast; 9- Chorionhöhle; 11- Primitivstreifen; 12- Dottersack; 13- Kloakenmembran; 14- Allantois.

aufwölbende Kopfanlage, allerdings gibt es noch keine Anlage für eine Rachenmembran. Die Keimscheibe selbst zeigt das erste Somitenpaar (bzw. zwei Somitenpaare, O'RAHILLY '73) und den Beginn der Neuralrinnen- und Neuralwulstbildung. Kaudal umgreifen Ausläufer des Amnions den Primitivstreifen und es kommt durch die Bildung einer kleinen Kloakenmembran zur Berührung mit dem entodermalen Epithel der Allantois. Amnion und Dottersack stehen durch einen offenen Canalis neurentericus in Verbindung. Ob ein offener Canalis neurentericus durch Druckausgleich zwischen Amnion und Dottersack auf die Gestalt der beiden Höhlenwände oder auf die Wölbung der Keimscheibe Einfluß nehmen kann, ist noch nicht untersucht worden.
Der Eingang in die Allantois liegt an der Grenze zwischen Keimscheibe und Dottersack und LUDWIG fragt sich darum, ob sie als Divertikel des Dottersackes oder als Ausstülpung des Darmes angesehen werden soll. Ihr Epithel ist durchgehend einschichtig prismatisch. Neben der ampullenförmigen Erweiterung im distalen Ende finden sich keine weiteren abgeschnürten Anteile. Die Verbindung der Embryonalanlage mit dem Chorion ist bis auf einen schmalbasigen Haftstiel eingeschränkt. Haftstiel und Chorionmesoderm zeigen keine scharfe Grenze, sondern gehen aufgelockert in das Exocoel über. Während im Dottersack, in der Keimscheibe und im Chorion deutlich die Angiogenese zu verfolgen ist, finden sich dagegen im Amnion hierfür nicht die geringsten Anzeichen. Die äußere Mesoblastschicht des Amnions ist wie bei C 5960 zum Teil bläschenförmig von der Innenschicht abgehoben.

4.8 Amnionstrang

Besteht zwischen Amnion und Chorion im Bereich des Haftstiels eine retikuläre Verdichtung, spricht man vom Amnionstrang oder Amnionfortsatz (Abb. 49; C 7802). Enthält dieser ein Lumen, wird er zum Amniongang (Abb. 30). Dringt das Amnion dagegen stumpfkegelig in den Haftstielbereich vor, nennt man es Amniontrichter (Abb. 49; C 8671). Wenn von dessen Spitze aus ein Amniongang entspringt, heißt er auch Amnionzipfel (Abb. 49; "Jones-Brewer I"). Ist demgegenüber vom Chorion eine Einstülpung zum Amnion zu finden, handelt es sich um einen Amnionnabel (HIRAMATSU '36).
Der Amnionstrang tritt nicht obligatorisch und wenn, dann nur vorübergehend auf. Der bisher jüngste Embryo mit einem Amnionstrang wurde von WILSON im Stadium 5c (11-12 Tage) beschrieben (MAZANEC '59, seine Abb. 73). Beim Exemplar C 1878 konnte im Stadium 9 auch noch ein Amniongang gefunden werden (Abb. 41). Die meisten Exemplare aus der dazwischen liegenden Periode besaßen einen Amnionstrang in unterschiedlicher Ausprägung

(Übersicht bei MAZANEC '59).
Mit den sich wandelnden Auffassungen über die Amniogenese änderten sich auch die Vorstellungen über die Entstehung des Amnionganges. VON MÖLLENDORF ('21) vertrat am Beispiel des Ei OP die Auffassung, daß ein Amniongang durch aktive Proliferation der Amnionzellen an der Spitze der Amnionwölbung entsteht, nachdem das Amnion schon vollständig gebildet ist. Diese Zellen sollen in die mesoblastische Haftstielanlage hineinwachsen und degenerieren. Amnionepithel soll dann sekundär diese Degenerationszone auskleiden, so daß ein Lumen entsteht, das später in die Amnionhöhle miteinbezogen wird.

HEUSER und STREETER ('41) sahen demgegenüber die Entstehung eines Amnionganges beim Rhesusaffen im Zusammenhang mit ihrer Vorstellung von der Amniogenese. Sie meinten, daß es sich hierbei um eine Verdichtung des Amnion-Chorion-"Mesoblast" handelt, die im Verlauf der Delamination von Amnioblastzellen zustande kommen soll und zwischen dem 12. und 17. Tag gangartig auswächst. Nach dem 17. Tag erweitert sich der Gang und wird in die Amnionmembran miteinbezogen. Sie betrachteten diese Bildung eher als ein Wachstumsphänomen im Verlauf der Amniogenese und nicht als einen funktionellen Gang. HEUSER et al. ('45) übertrugen diese Sichtweise dann auch auf den Amniongang beim Menschen.
Diese Erklärungen sind sogar vor dem Hintergrund der entsprechenden Amniogenesevorstellungen unbefriedigend. Denn warum die breite, netzartige Verbindung zwischen Amnion und Chorion sich an einer Stelle verdichten und sogar ein von Epithel ausgekleidetes Lumen entstehen soll (z.B. "Torpin", KRAFKA '41, Abb. 30), ist aus den rein mechanischen Wachstumsbeziehungen keineswegs ableitbar, sondern muß als - wenn auch nur vorübergehende - eigene Gestaltung betrachtet werden.
HEUSER und STREETER ('41) stellen trotz ihrer allgemein eher ablehnenden Haltung gegenüber einer phylogenetischen Betrachtungsweise in der Embryologie eine Analogie des Amnionganges zum Amnionnabel der Sauropsiden her, bei denen das Amnion zu einem dorsalen Stiel eingefaltet wird. STRAUSS ('45, S. 218) dagegen betont, daß der Amniongang "... wohl morphologisch, aber keinesfalls genetisch dem Amnionnabel der Vögel gleicht", wo-

hingegen STARCK ('59, S. 238) auf Amnionstrangbildungen verweist, ".....die wenigstens zum Teil als rudimentärer Amnionnabel gedeutet werden können.....". Er sieht in den epithelialen Strängen zwischen Amnion und Chorion im Haftstielbereich Bildungen "wahrscheinlich ganz verschiedener Genese": einmal primäre Zellverbindungen zwischen Trophoblast und Embryoblast, die Rudimente eines Amnionnabels bei Spaltamnionbildung sind, zum anderen sekundäre Aussprossungen des Amnions (oder Trophoblasten), die durch Degeneration ihres Epithels als Zuwachszone der Amnionhöhle eingegliedert werden (STARCK '75). Auffällig ist in der Tat, daß - wenn überhaupt zytologische Einzelheiten im Bereich des Amnionganges beschrieben werden - eher Degenerations- als Proliferationszeichen zu finden sind.

Geht man von den Amniogenesevorstellungen von LUCKETT ('75, Abschnitt 4.2, Abb. 45) aus, so ist die Entstehung eines Lumens folgendermaßen denkbar. Indem die Amnionränder nach der Eröffnung zur Tropho-Epiblasthöhle aufeinanderzuwachsen, kommen sie nicht zu einem direkten Verschluß im Amniondach, sondern ziehen sich durch fortschreitende Proliferation hornartig aus (z.B. Abb. 41). Der Amniongang wäre dann, wie VON MÖLLENDORF angenommen hatte, eine sekundäre Bildung.
Auch HENDRICKX ('72) hält trotz Übereinstimmung in der Delaminationsauffassung der Amniogenese den Amniongang für eine sekundäre Bildung als "Prolongation" des Amnion entlang des sich entwickelnden Haftstiels.

4.9. Amnionhöhlenbildung und Amnionsekretion

Während die Bildung der Blastozystenhöhle auf die Sekretion der Trophoblastzellen zurückgeführt werden konnte, tritt für die Bildung der Amnionhöhle die Anordnung der primären Ektodermzellen zur Keimscheibe in den Vordergrund.
HEUSER und STREETER ('41, S. 30) deuten beim Rhesusaffen auf diesen Zusammenhang:

> "The formative cells are actively dividing and in doing this they tend to arrange themselves side by side, their borders in a radial manner converging dorsally and thereby

> creating a concave dorsal surface and an actual or potential cleft, the future amniotic cavity."

Auch STARCK ('56b) sieht in der zunehmenden, nach dorsal konvergierenden Anordnung der Embryonalknotenzellen beim Rhesusaffen den induzierenden Faktor für die Amnionhöhlenbildung. "Die Lage der Amnionhöhle ist also bereits vor ihrem Erscheinen durch die Gruppierung der Zellen deutlich gemacht" (S. 787). HERTIG ('68) hält allerdings die Anordnung der Ektodermzellen beim Menschen - im Gegensatz zum Rhesusaffen - für nicht eindeutig und meint, daß entweder die Amnionhöhle oder die Amnionmembran zuerst oder beide gleichzeitig entstehen (siehe auch Abschnitt 4.3.4.).
Läßt man außer acht, daß die Amniogenese am 7. und 8. Tag im Detail noch nicht geklärt ist, so stellt sich dennoch die Anordnung der primären Ektodermzellen als der Vorgang dar, der zur Bildung der Amnionhöhle und damit zur Abgliederung des Embryonalknotens vom Trophoblast und zur Bildung der Keimscheibe führt. Daß die für die weitere Entwicklung der Amnionhöhle bedeutsame Akkumulation von Flüssigkeit bei der Gestaltung der Keimscheibe und der primären Amnionhöhle noch wenig Bedeutung haben kann, sondern vielmehr die Keimscheibengestaltung zur Amnionhöhlenbildung führt, geht auch aus Überlegungen von BLECHSCHMIDT ('74) hervor (S. 17).

> "Würde das dorsale Blastemwasser (= Amnionhöhle; der Verf.) durch Überdruck die Gestalt des Ektoderms bestimmen, so hätten wir zu erwarten, daß die Ektodermzellen sich tangential zum Fruchtwasserraum einstellen und in dieser Position platt werden..... Die Ektodermzellen stehen vielmehr senkrecht zu ihrer Basalmembran und senkrecht zu ihrer freien Oberfläche, d.h. ....daß sie physikalisch wahrscheinlich einen Seitendruck aufeinander ausüben. Demgegenüber zeigt das Amnion regelmäßig Abplattung sowohl als Ganzes als auch im Bereich seiner einzelnen Zellen."

Eine Sekretion von Amnionflüssigkeit soll in der Anfangsphase von den primären Ektodermzellen ausgehen, im weiteren Verlauf von den Amnionzellen übernommen werden und zur Ausdehnung der Amnionhöhle führen (STRAUSS '45). Auch BLECHSCHMIDT ('74, S.18) geht davon aus, daß das Ektoderm während seines Flächenwachs-

tums die Amnionflüssigkeit "... als flüssige Stoffwechselprodukte....an der seiner Nahrungsaufnahme entgegengesetzten Seite in die dorsale Entoblastkammer (= Amnionhöhle; der Verf.) bringt." Er postuliert damit eine Hauptdiffusionsrichtung vom Dottersack durch die Keimscheibe in das Amnion, die experimentell allerdings noch nicht nachgewiesen werden konnte.

HOYES ('75) hält dagegen eine Sekretionstätigkeit des primären Ektoderms der Keimscheibe für fraglich, da hierfür keinerlei histologischen Anzeichen vorliegen. Auch das Amnionepithel selbst zeigt im EM beim Embryo von 25-26 mm SSL morphologisch keine sekretorische Aktivität. Dagegen finden sich weite interzelluläre Zwischenräume zwischen den lateralen Membranen, die in diesem Stadium auf eine freie Diffusion deuten und eher für einen passiven als für einen aktiven, sekretorischen Transport der Flüssigkeit bei der Vergrößerung der Amnionhöhle sprechen. Auch die äußerst dünne und streckenweise unvollständige Basalmembran zum aufliegenden Mesoblast führt zu dieser Annahme.

Beim reifen Fetus beträgt die Menge der Amnionflüssigkeit (Fruchtwasser) etwa 1500 ml. Von dieser Menge sollen stündlich 300 - 600 ml umgesetzt werden (LIGGINS '72)! An diesem Umsatz ist der Embryo selbst beteiligt, indem er täglich etwa 500 ml schluckt und ebensoviel als Urin wieder in das Fruchtwasser abgibt. Darüberhinaus soll in der 10.bis 18. Woche auch eine Sekretion über die gesamte Haut und danach noch über die Nabelschnur in die Amnionhöhle möglich sein (HOYES '75). Der Austausch zwischen Amnion und dem mütterlichen Blut in den Sinusoiden der Decidua parietalis ist im Einzelnen noch ungeklärt. Beim reifen Fetus ist ein gegenüber der Umgebung etwas erhöhter hydrostatischer Druck im Amnion bekannt. Außerdem besteht durch den viel höheren Proteinanteil des mütterlichen Blutes gegenüber dem Fruchtwasser ein erhöhter osmotischer Gradient (HOYES '75).
In der Beurteilung der Amnionfunktion bemühten sich die Autoren früher hauptsächlich um "makroskopische" Aspekte. MOSSMANN ('37) sagt über das Amnion der Säuger (S. 153/154):

"I would therefor look upon albumen, shell membranes

> and shell as adaptations against desication and distortion by gravity and mechanical shock. But I would look upon the amnion as a method of providing a bit of liquid medium in which the delicate embryonic tissues and appendages could develop symmetrically, free from distortion that would certainly arise from beeing pressed by their weight against surrounding structures.....it seems that it is time to think of it primarily as an adaptation to provide embryos of non-aquatic animals with an aquatic environment!"

HEUSER und STREETER ('41) über das Amnion des Rhesusaffen:

> "Judging from its poverty in blood supply and its unchanging charakter, one must assume for it a simple and probably mechanical role." (S. 49) "Presumably its function is limited to the secretion and storage of amniotic fluid." (S. 32)

Neuere Untersuchungen (in einem Überblick bei HOYES '75) haben die Phagozytosefähigkeit freier Amnionzellen im Fruchtwasser, die selektive Permeabilität der Membran für Ionen und die Synthese und Sekretion von Lipidtröpfchen nachgewiesen, wohingegen die Proteinsynthese auffallend gering ist bzw. fehlt. Außerdem besitzt das reife Amnion die Fähigkeit zur Reparatur von Defekten in seinem eigenen ektodermalen Epithel.

4.10 Weitere Entwicklung von Amnion und Ektoderm

Wie von der Chorion- und der Dottersackhöhle wird auch von der Amnionhöhle ein Teil in den Embryonalkörper einbezogen. Dieser Teil wird durch die Neuralrohrbildung und dessen Verschluß zum Zentralkanal des Rückenmarks und zum Ventrikelsystem des Gehirns.
Durch die schon erwähnte Abfaltungsbewegung (Abschnitt 3.12; 3.13) mit dem Beginn der "4. Woche" stülpt sich das periphere Amnion rings um die Keimscheibe und bedeckt sie vollständig mit Ektoderm. Dieses Oberflächenektoderm ist die Anlage für die Epidermis. An der Abschnürung von Dottersackstiel und Haftstiel entsteht als Epithelgrenze zwischen Amnion und Ektoderm die amnioektodermale Umschlagfalte, die den primitiven Nabelring bildet.
Während die Keimscheibe bis zum Stadium 8 zwischen Amnion und

Dottersack in der Chorionhöhle lag, ist durch diesen Umstülpungsprozeß die Amnionhöhle allein zur unmittelbaren Umgebung und das Amnion zur innersten Hülle des Embryos geworden. "Der Embryo zieht seinen Mantel an". Das Amnion dehnt sich auf Kosten des Chorions durch erhöhte Flüssigkeitsakkumulation aus, bis die Chorionhöhle obliteriert und sich die Mesoblastschichten beider Hüllen aneinanderlegen. Dadurch wird auch die Nabelschnur von Amnionepithel überzogen. Bis zur Geburt schwebt der Embryo in diesem flüssigkeitsgefüllten Freiraum und kann darin seine differenzierte Körperform von äußeren Widerständen unbeeinflußt symmetrisch ausbilden.

5. Allantois und Haftstiel

5.1 Übersicht über die Entwicklung von Allantois und Haftstiel

Im Rahmen der Darstellung der Entwicklung von Chorion und Dottersack (Abschnitt 3.) und Amnion (Abschnitt 4.) wurde bei den Exemplarbeschreibungen schon auf die Entwicklung von Allantois und Haftstiel eingegangen. Daraus ergibt sich im Zusammenhang folgendes Bild.

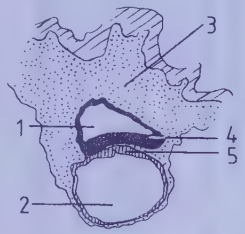
Im Stadium 5 (2."Woche") besteht zwischen der Keimscheibe mit dem PDS und dem Trophoblasten eine zirkuläre Verbindung aus schwammartigem, extraembryonalem Retikulum (Abb. 24). Mit der Proliferation von extraembryonalem Mesoblast im Stadium 6 (3. "Woche") verdichtet sich diese Verbindung dorsal vom Amnion, aber lockert sich durch die Degeneration des extraembryonalen Retikulums zunehmend im ventralen und lateralen Bereich bis auf einzelne fibrilläre Stränge und den gelegentlich persistierenden Dottersackstiel (Abb. 31; Abschnitt 3.9). Die Keimscheibe wächst mit dem SDS und dem Amnion weiter nach kranial aus, während sich gleichzeitig durch die Ausdehnung der Chorionhöhle die Verbindung zwischen Amnion und Trophoblast von kranial nach kaudal auflockert. Aus einem Stadienvergleich wird deutlich (Abb. 49), daß - entgegen vielen Darstellungen - nicht diese Auflockerung und Abschnürung, sondern das Längenwachstum der Keimscheibe dazu führt, daß die Mesoblastverbindung zum Trophoblast als Haftstiel nur noch dorsokaudal bestehen bleibt.

Durch die Abfaltung der Keimscheibe vom Dottersack im Stadium 9 (4. "Woche") wird der dorsokaudale Haftstiel zum Bestandteil der ventralen Nabelschnur (Abb. 42; 43). Manche Exemplare zeigen schon im Stadium 6 in der dorsokaudalen Dottersackwand Falten, die wahrscheinlich durch verstärktes Wachstum in der kaudalen Keimscheibe zustande kommen und gelegentlich als Allantoisanlage mißdeutet werden.

Im Stadium 7 entsteht im Anschluß an die Bildung der Kloakenmembran und gleichzeitig mit dem Auftreten erster Blutinseln als aktive Proliferation des Entoderms ein Zellzapfen, der in

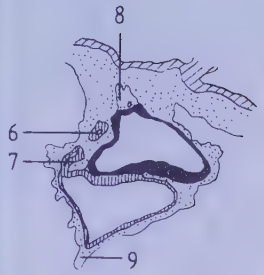
Abb. 49

Entwicklung von Allantois und Haftstiel



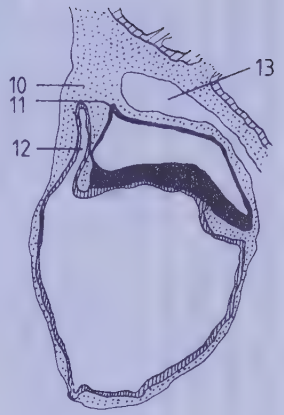
C 7801

13 1/2 Tage



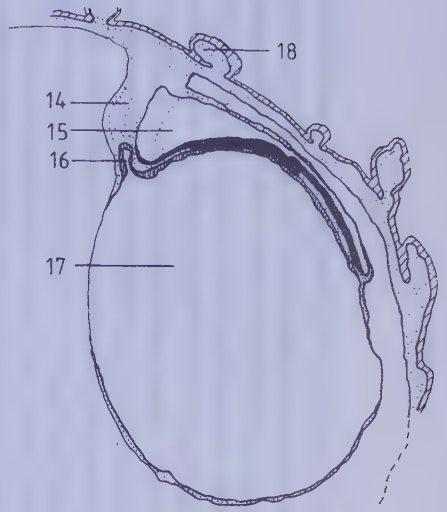
C 7802

16 Tage



Jones Brewer I

18 Tage



C 8671

19 Tage

1 Amnionhöhle
2 Sekundärer Dottersack
3 extraembryonaler Mesoblast
4 Ektoderm
5 Entoderm
6 Allantoisvesikel
7 Allantoisdivertikel
8 Amnionstrang
9 Dottersackfortsatz
10 Haftstiel
11 Amnionzipfel
12 Allantois
13 Chorionhöhle
14 Haftstiel
15 Amnionhöhle
16 Allantois
17 Dottersack
18 Chorionzotte

1mm

den Haftstiel eindringt und die Allantoisanlage des Menschen darstellt (Abb. 49). Die Kloakenmembran ist bei einigen Exemplaren als Darmanteil in die Allantoisanlage miteinbezogen, so daß sich neben reinen Allantoisdivertikeln auch Allanto-Enterische-Divertikel ausbilden (O'RAHILLY '73, seine Fig. 35 und seine Tab. 13). Ein Lumen soll in dem soliden Zellzapfen möglicherweise sekundär durch Dehiszenz vom distalen Ende in Richtung Dottersack entstehen (MAZANEC '59, seine Fig. 79-82). Länge und Durchmesser sind sehr unterschiedlich. Auch morphologisch kann die Allantois vom kleinen soliden Zellzapfen bis zu einer ausgeprägten Form mit ampullenförmiger Erweiterung am distalen Ende variieren.
Gleichzeitig mit der Ausbildung der Allantois vom Dottersack in den Haftstiel hinein nach kaudal findet eine Gegenbewegung mit der Entwicklung des Kopffortsatzes von der Amnionhöhle aus durch den Primitivknoten in die Keimscheibe nach kranial statt.

Wenn im Stadium 11 eine vollständige Zirkulation zwischen Embryonalanlage und Chorion entstanden ist, kommt es zu einem erheblichen Längenwachstum der Keimscheibe. Dabei stülpt sich der kraniale Pol über die Herzanlage und der kaudale Pol über den Haftstielansatz (Abb. 41). Die Amnionhöhle wird hierfür ständig erweitert, indem Haftstielgewebe im dorsokaudalen Bereich zugrunde geht (FLORIAN '30, siehe auch Abschnitt 4.8.). Das Herz, die Dottersackverbindung und der Haftstiel werden zunehmend aneinander gedrängt, bis sich aus Dottergang und Haftstiel, der die Allantois enthält, die von Amnion bedeckte Nabelschnur entwickelt. Da diese Entwicklungsbewegung um den am Chorion fixierten Haftstiel verläuft und der Embryo sich zunehmend mit dem Kopf über den Haftstiel beugt, spricht BLECH-SCHMIDT ('69) vom ersten Aufrichten des Menschen (Abb. 42). Diese Aufrichtung ist neben der schon dargestellten Abgliederung vom Dottersack (Abschnitt 3.11; 3.12) ein weiterer Gestaltungsprozeß, der zur Körperformbildung des Embryos führt.

5.2. Phylogenetische Aspekte der Entwicklung von Allantois und Haftstiel

Nach MOSSMAN ('37) geht der Begriff "Allantois" zurück auf

das Griechische "allas = Wurst" und "eidos = Form" und hat bei vielen Säugerarten eine entsprechende Ausprägung. PORTMANN ('69) übersetzt Allantois mit Wurstblase. Sie entwickelt sich im typischen Fall als extraembryonales ventrales Divertikel aus dem Entoderm der Kloakenmembran oder unmittelbar dahinter. LUCKETT ('78) betrachtet die Allantois nicht als ein Derivat des Dottersackes aus extraembryonalem Entoderm, sondern als Derivat des embryonalen Darmentoderms. Ihr proximaler, oft enger Teil wird als Allantoistiel von der distalen Allantoisblase unterschieden.
Während Amnionstrang und Dottersackstiel gelegentlich nicht ausgebildet sind, ist beim Menschen immer, wenn auch rudimentär, eine Allantoisanlage vorhanden. Bis gegen Ende des vorigen Jahrhunderts war ihre Existenz beim Menschen allerdings umstritten (MEYER '53). Um die Ausprägung und Bedeutung von Allantois und Haftstiel beim menschlichen Embryo in einen größeren Zusammenhang stellen zu können, seien einige funktionelle Aspekte der unterschiedlichen Allantoisausbildungen bei Säugern und ihre phylogenetische Entwicklung innerhalb der Primaten skizzenhaft dargestellt. Für eine differenzierte Bewertung der Einzelheiten sei auf die Arbeiten von LUCKETT ('74) und STARCK ('75) verwiesen.
PORTMANN ('38) stieß auf die Bedeutung der Allantoisausprägung, als er versuchte, die Säugerontogenese in einen durchgängigen Zusammenhang zu stellen. Dabei zeigte sich, daß die histologische Klassifizierung der Plazentatypen, wie GROSSER ('09) sie eingeführt hatte, in diesem Zusammenhang nicht relevant ist. Stattdessen entwickelte er eine makroskopische Klassifizierung in Anlehnung an ASSHETON ('10) in "massig" oder "gedehnt".

Während die Allantois als Höhle bzw. Blase bei vielen Familien mit massiger Plazenta klein bleibt oder fehlt, ist bei allen Familien mit gedehnter (diffuser) Plazenta oder einem Mischtypus die Allantois groß und verdrängt häufig mit dem Amnion das gesamte Exocoel (Tab. 7). Ein Zusammenhang von Allantoisgröße und Mesonephrosausbildung und -tätigkeit war schon von BREMER ('16) entdeckt worden. Unterschiedliche Exkretionsmodi für harnpflichtige Substanzen kommen allerdings nicht als bestimmender Faktor in Frage, da bei allen Arten diese Funktion

Plazenta	Dottersack	entodermale Allantois	Mesonephros	Eutheriagruppen (Beispiele)	phylogenetische Entwicklung
massig	groß, mit Inversion; inneres Blatt evtl. als Dottersackplazenta	selten als kleine Blase, meist als Stiel oder fehlend	meist sehr gering entwickelt; in einzelnen Fällen ohne Glomeruli	Rodentia (Nager) Loricata (Gürteltiere)	evoluiert
massig	mäßig oder klein	selten als kleine Blase, meist als Stiel oder fehlend	gering entwickelt	Pilosa (Ameisenbären, Faultiere) Primaten (Mensch) Tarsius Chiroptera (Flattertiere)	
massig	groß oder mäßig	groß oder mittelgroß, stets mit Blase	gering entwickelt	Insektivora (incl. Tupaiidae) Galeopithecus (Flattermaki)	archaisch
Mischtypus	klein	sehr groß	relativ groß	Carnivora (Land- u. Wasserraubtiere) Hyracoidea (Klippschliefer) Proboscidea (Elephant) Sirenia (Trichechidae)	
gedehnt	sehr klein; in Spätstadien evtl. fehlend	sehr groß	sehr groß, lange funktionierend	Sirenia (Dungongidae) Cetacea (TÜmmler) Perissodactyla (Unpaarhufer) Artiodactyla (Paarhufer)	evoluiert

Tab. 7
Beziehung von Plazentatypus, Allantois und Mesonephros (nach PORTMANN '38)

direkt von der Plazenta geleistet wird (PORTMANN '69). Weil die große Allantois bei Familien mit oberflächlicher Implantation auftritt, hatte ASSHETON ('10) angenommen, daß die Ausdehnung der Allantois zu einer prallen Füllung der gesamten Keimblase führt und dazu beiträgt, daß eine stabile Fixierung des Embryos im Uterus zustande kommt. Bei der massigen Plazenta ist diese mechanische Verankerung durch die innige Durchdringung von embryonalen und mütterlichen Geweben gewährleistet. Ein hochentwickeltes, funktionstüchtiges Mesonephros hätte so durch die Prallfüllung der Allantois eine wesentliche funktionelle Bedeutung bei der Implantation: Die Keimblase pumpt sich auf, bis sie "sitzt".

PORTMANN ('38) betonte erstmalig den Zusammenhang, daß innerhalb der Säugerfamilien die Allantoisentwicklung in Richtung "sehr groß" oder "sehr klein" parallel verläuft zur Plazentaentwicklung in "gedehnt" oder "massig" (Tab. 7). Gemeinsamer Ursprung beider Formen ist wahrscheinlich eine der Insektivorenplazenta ähnliche Urform. Daß die Plazentatypen dieser beiden Entwicklungsrichtungen unterschiedlich funktionstüchtig sind und in ihrer Wertigkeit übereinanderstehen, verneint PORTMANN ('38), aber vermutet STARCK ('56b, '75).

STARCK geht davon aus, daß die epithelio-chorialen Plazenten bei niederen Primaten (z.B. Lemuren) durch invasivere Formen bei höheren Familien ersetzt werden. Innerhalb der Primaten unterscheidet er mit HILL ('32) fünf Ontogenesetypen, die gleichzeitig Evolutionsstufen darstellen sollen: Lemurenstadium, Tarsiusstadium, Platarrhinenstadium, Cercopithecidenstadium und Hominoidenstadium. (Zur Taxonomie der Primaten siehe Tab. 8). Eine detaillierte Darstellung der Plazentaentwicklung dieser Formen findet sich bei LUCKETT ('74).

Im Verlauf der einzelnen Evolutionsschritte entstehen Spaltamnion statt Faltamnion, frühzeitige Bildung von extraembryonalem Retikulum mit Dottersackreduktion und frühzeitige Bildung von extraembryonalem Mesoblast. Gleichzeitig bildet sich die entodermale Allantois immer mehr zurück, läßt aber durch die zunehmende Entwicklung ihres Mesoblastanteils einen Haftstiel entstehen.

HILL ('32), STARCK ('56b, '75) und LUCKETT ('74) stimmen darin

Subordo (LUCKETT '74)	Subordo (FIEDLER '56)	Infraordo	Superfamilia	Familia bzw. Subfamilia	Beispiele (dt. Bezeichnung)	Ontogenesetypus nach HILL ('32)
Insektivora			Tupaiiformes	Tupaiidae	Spitzhörnchen	
Strepsirhini	Prosimiae (Halbaffen)		Lemuriformes	Lemuridae	Makiarten Lemurenarten	1
				Indriidae	Indri	
			Lorisiformes	Lorisidae	Loriarten	
				Galagidae	Galagoarten	
Haplorhini			Tarsiformes	Tarsiidae	Tarsius (Koboldmaki)	2
	Simiae (Affen)	Platyrrhina (Breitnasen, Neuweltaffen)	Ceboidea (Rollschwanzaffen)	Cebinae (Rollschwanzaffen)	Brüllaffen Klammeraffen	3
			Callithricidea (Krallenäffchen)		Seidenäffchen Tammarinarten	
		Catarrhina (Schmalnasen, Altweltaffen)	Cercopithecoidea (Hundsaffen)	Cercopithecinae	Makaken (Rhesusaffen) Paviane Meerkatzen	4
				Colobinae	Schlankaffen	
			Hominoidea (Menschenaffen und Mensch)	Hylobatidae	Gibbons	5
				Pongidae (Menschenaffen)	Orang Schimpanse Gorilla	
				Homo	Mensch	

Tab. 8

Das System der Primaten (nach FIEDLER '56)

(zur Diskussion der Unterordnungen "Strepsirhini" und "Haplorhini" bei Primaten siehe LUCKETT '74)

überein, daß in der frühzeitigen Mesoblastproliferation im Bereich der kaudalen Keimscheibe der entscheidende Schritt für die Haftstielevolution liegt. Der Haftstiel der Primaten ist damit homolog den teilweise voluminösen Allantoisblasen anderer Säuger (MOSSMAN '37, STARCK '56b, LUCKETT '74).

Die Tendenz zu dieser Entwicklung ist bei Lemuren schon angedeutet und bei Tarsiern weiterentwickelt. Die zeitliche Akzeleration von Implantation, Beginn der Amniogenese, Primitivstreifenbildung, Bildung von extraembryonalem Mesoblast, Allantois- und Haftstielentstehung von Chorionvaskularisation ist innerhalb der haplorhinen Primaten eindrucksvoll zu verfolgen (LUCKETT '74, seine Tab. I und II). Die Allantois bleibt schließlich rudimentär, und stattdessen entwickelt sich frühzeitig ein Haftstiel (Tab. 9). MOSSMAN ('37) betont die wesentliche Funktion dieser Entwicklung, nämlich die Vaskularisierung des Chorions über die Allantois bzw. den Haftstiel. Er spricht darum prinzipiell nur vom "Chorion", wenn der extraembryonale Mesoblast noch keine Gefäßbildung zeigt, dagegen immer vom "Allanto-Chorion", wenn Gefäße darin auftreten.
Während bei Tupaia und Strepsirhini das Chorion noch über den Dottersack vaskularisiert wird, scheint die Vaskularisierung über den Haftstiel wie bei den Haplorhini sehr viel effektiver zu sein. Durch die bei allen Affen auftretende Implantation am embryonalen Pol ist der Weg vom Embryo zur Decidua basalis der Plazenta so kurz wie nur möglich geworden, und es kommt zur Ausbildung des kurzen, direkten Haftstiels. Implantation am embryonalen Pol erscheint damit höher evoluiert als embryonale Orientierung (LUCKETT '74). Die frühe Trophoblastdifferenzierung und die interstitielle Implantation mit der Entwicklung einer hämochorialen Zottenplazenta kommen bei den Hominoiden zu den oben genannten Kennzeichen hinzu (Tab. 9).
Aus diesem Überblick über die Plazentaverhältnisse bei den Primaten geht hervor, daß eine ausgeprägte Tendenz zur schnellstmöglichen Vaskularisation von Embryo und Plazenta besteht. Die Entstehung der Zirkulation geht unmittelbar der Entwicklung der geschlossenen, räumlichen Körperform des Embryos voraus. Es kann vermutet werden, daß die Akzeleration der Blastogenese

	Insektivora	Prosimiae (Halbaffen)		Simiae (Affen)		
		Lemuroidea (Lorisidae)	Tarsioidea (z.B. Koboldmaki)	Platyrrhina (Ceboidea = Rollschwanzaffen)	Catarrhina (Cercopithecidea= Hundsaffen)	Hominoidea (Homo)
Uterus	bicornis	bicornis	bicornis	simplex	simplex	simplex
Orientierung bei der Implantation	paraembryonal antimesometriell	paraembryonal lateral	paraembryonal lateral	embryonal	embryonal	embryonal
Implantations-modus	bilateral superfiziell	diffus superfiziell	bilateral superfiziell	zentral superfiziell	zentral superfiziell	interstitiell
Amniogenese	prim. Spaltamnion, dann Faltamnion	Faltamnion	Faltamnion	Spaltamnion	Spaltamnion	Spaltamnion, (dann Eröffnung, sek. Faltamnion?)
Dottersack	groß	groß	klein und frei	klein und frei	klein und frei, Umwandlung von PDS in SDS	klein und frei, ausgeprägte Entwicklung v.extraembryon. Retikulum; Umwandlung v. PDS in SDS
Dottersack-plazenta	anfangs gut entwickelt	anfangs mäßig entwickelt	keine	keine	keine	keine
Allantois	permanent groß	permanent groß	rudimentär;langer Haftstiel	rudimentär;kurzer Haftstiel	rudimentär;kurzer Haftstiel	rudimentär;kurzer Haftstiel
Plazentastruktur	endotheliochorial; labyrinthär	prim. endotheliochorial, sek. epitheliochorial; villös	hämochorial; labyrinthär	hämochorial; lange labyrinthär, dann villös	hämochorial; kurz labyrinthär, dann villös	hämochorial; villös
Plazentagestalt	massig; bidiskoidal	gedehnt; diffus	massig; diskoidal	massig; bidiskoidal, selten diskoidal	massig; bidiskoidal (außer Paviane)	massig diskoidal

Tab. 9

Merkmale der Plazentation bei Primaten (nach MOSSMAN '37, STARCK '59, LUCKETT '74)

mit der frühzeitigen Blut- und Gefäßbildung letztlich auf eine baldige Bildung der geschlossenen Körperform abzielt.

5.3. Weitere Entwicklung von Allantois und Haftstiel

Mit der Ausbildung der Nabelschnur degeneriert beim Menschen die distale Allantois zu einem bindegewebigen Strang. Ihr Lumen kann in einzelnen Fällen aber auch noch länger erhalten bleiben (BOYD und HAMILTON '70, ihre Fig. 290, S. 208: Foetus im dritten Monat mit 42 mm CR-Länge). Der proximale Anteil der Allantois wird bei der Embryonalkörperbildung in den Organismus hineingenommen. Daraus entwickelt sich gemeinsam mit dem Hinterdarm die Kloake als Ausbuchtung vor der Kloakenmembran. Bei der Dammbildung wird die Kloake in Urogenitaltrakt und Darmtrakt getrennt und bildet sich im weiteren geschlechtsspezifisch aus. Es entsteht der Sinus urogenitalis, in den der primäre Ureter mündet, und die trichterförmige Harnblasenanlage, die noch bis zur Geburt bis zum Nabel reichen kann und erst dann durch Obliteration und Deszensus ihre Lage hinter der Symphyse findet. Der restliche intraabdominelle Teil der Allantois, der Urachus verödet normalerweise ab dem zweiten Monat.

6. Zusammenfassende Betrachtung der menschlichen Blastogenese

6.1 Der Ursprung der extraembryonalen Strukturen

Die Beantwortung der Frage nach dem embryoblastischen oder trophoblastischen Ursprung der extraembryonalen Gewebe beim Menschen wird dadurch erschwert, daß selbst die einleitenden Determinierungs- und Differenzierungsvorgänge in Embryoblast und Trophoblast bei den Säugern allgemein noch ungeklärt sind. Durch die Revisionen menschlicher Embryonen von LUCKETT ('75, '78) ist es aber wahrscheinlich, daß die extraembryonalen Gewebe beim Menschen embryoblastischen Ursprungs sind. Diese Auffassung entspricht den experimentellen Ergebnissen zur Frage der cell-lineage bei der Maus (GARDNER '82, seine Fig. 1A).

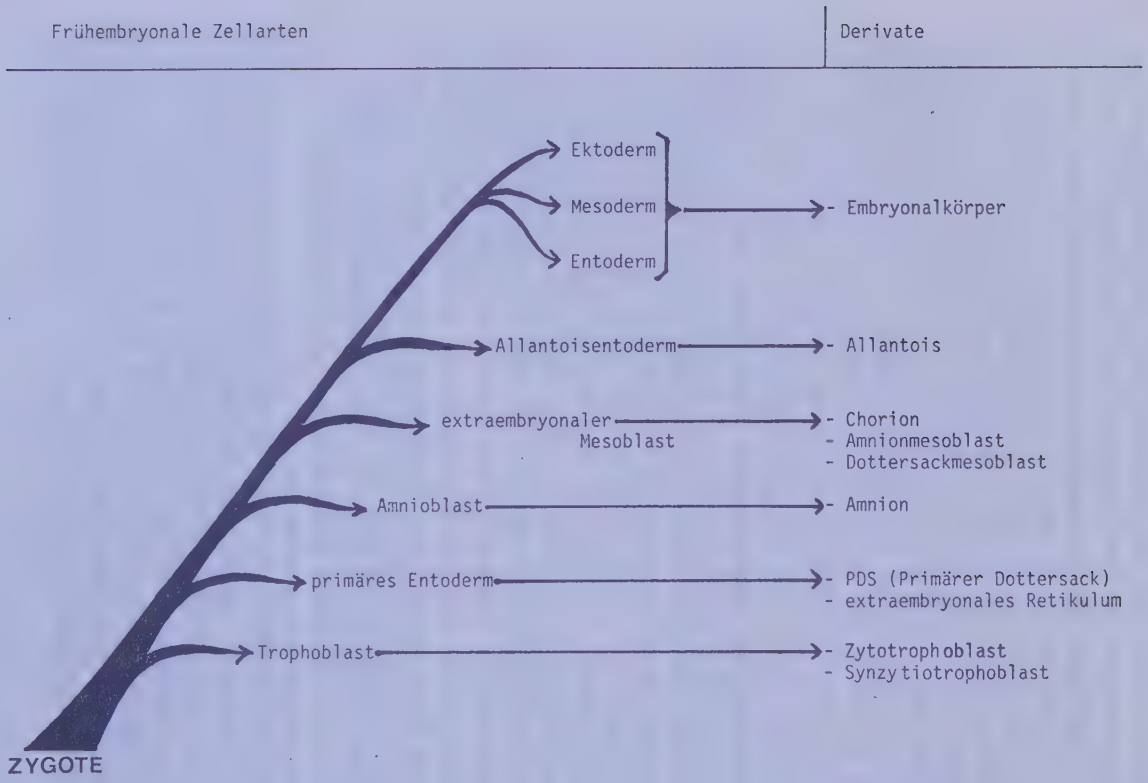
Im Abschnitt 3.2 wurde dargestellt, daß der Trophoblastursprung der extraembryonalen Gewebe beim Menschen, wie er in sämtlichen gegenwärtigen Embryologielehrbüchern vertreten wird, erstmalig von STREETER ('26) vermutet wurde. In seinem stellenweise geradezu feuilletonistischen Buch "Human Trophoblast" bringt HERTIG ('68) zum Ausdruck, welche Grundidee und Forschungstendenz STREETER und seine Mitarbeiter in der Carnegie Institution bewegten.

> "It is of more than sentimental importance to the author that he helped to establish what Dr. Streeter had long believed and expressed when he said to the author: "Hertig, nature doesn't waste the precious embryonic material in making auxiliary structures" (S. 99).

Geht man aber von der wahrscheinlicheren Auffassung vom Embryoblastursprung der extraembryonalen Strukturen aus, so erscheint die Blastogenese unter einem ganz anderen Aspekt. Bevor "die Natur" zur Entwicklung des eigentlichen Embryonalkörpers kommen kann, muß sie in fünf aufeinanderfolgenden Schritten "kostbares" Embryoblastmaterial zur Verfügung stellen, um den für die Entwicklung angemessenen Innenraum herstellen zu können (Tab. 10).

Wie sich im Abschnitt 3.2 und 3.3 gezeigt hat, ergibt sich bei der Darstellung der menschlichen Blastogenese ein Problem aus der Tatsache, daß sich die hierfür gebräuchliche Terminologie von der an den Holoblastiern entwickelten Keimblattlehre herleitet. Bei den Holoblastiern, bei denen sich der Embryonalkörper aus der gesamten Keimblase entwickelt, haben die Begriffe Ektoderm, Entoderm und Mesoderm deskriptiven Charakter. Wenn man jedoch die extraembryonalen Strukturen der meroblastischen Säuger auf diese Begriffe zurückführt, wird man den morphologischen Verhältnissen kaum gerecht. Für den Menschen hat die Exemplardarstellung und die Kontroverse um die Identifikation der Zellen ergeben, daß sich extraembryonales Entoderm, Amnioblastzellen, extraembryonaler Mesoblast und der frühe Zytotrophoblast schwer unterscheiden lassen.

Überblickt man die gesamte Blastogenese, so fällt auf, daß in allen Stadien dem noch nicht ausdifferenzierten, blastemartigen Zentrum des Embryos mit der Fähigkeit der Ausgliederung von Zellen die differenzierten extraembryonalen Strukturen gegenübertreten. Im Laufe der Entwicklung wird das undifferenzierte Zentrum in seiner Ausdehnung immer mehr eingeschränkt. So entwickeln sich im Stadium der Morula die differenzierten äußeren Zellen im Gegensatz zu den unspezifischeren inneren Zellen. Im Stadium der Blastozyste steht der undifferenzierte Embryonalknoten dem ausdifferenzierten peripheren Trophoblast gegenüber. Nach der Implantation behält die ektodermale Keimscheibe (germ disc) diese blastemartige Keimfunktion für Amnioblast- und Entodermzellen. Bei der Primitivstreifenbildung wird das keimfähige Zentrum in seiner Ausdehnung bis auf die Achse der Keimscheibe beschränkt und gliedert embryonales und extraembryonales Mesoderm aus.
HEUSER und STREETER ('41) hatten eine ähnliche Betrachtungsweise bereits am Rhesusaffen entwickelt und von dem blastemartigen Zentrum als "Primitivstreifen im weiteren Sinne" gesprochen (ihre Fig. 4). Allerdings wurde diese Sichtweise dadurch eingeschränkt, daß sie in den Stadien vor der Primitivstreifenbildung einen Trophoblastursprung der extraembryonalen Gewebe postulierten. Da aber die genannten Strukturen auch vor



Tab. 10
Schematische Darstellung der Ausgliederung der frühembryonalen Zellarten

der Primitivstreifenbildung vom Embryoblasten ausgegliedert werden, hat diese Betrachtungsweise für die gesamte Blastogenese Gültigkeit (Tab. 10).

6.2 Die zeitliche Gliederung der menschlichen Blastogenese

Wenn man die Interpretation der Befunde von LUCKETT ('78) zu Grunde legt, ergibt sich für alle extraembryonalen Strukturen beim Menschen, daß sie in einem sich wiederholenden Prozeß nacheinander aus dem Embryo ausgegliedert werden. Für diese Ausgliederung fällt eine ziemlich genaue Rhythmik von ca. 6 Tagen auf, von der bisher schon als von einer "Woche" gesprochen wurde. Zu diesem Ausgliederungsprozeß tritt während jeder Entwicklungswoche ein spezifischer "Integrationsprozeß". Beide Prozesse führen im Laufe einer Woche zur Ausbildung einer für diese Phase charakteristischen Struktur, die dann abrupt zusammenbricht und durch einen neuen Ausgliederungs- und Integrationsprozeß zur Ausbildung der folgenden Struktur führt usw. Von diesem Gesichtspunkt ergeben sich für die Blastogenese des Menschen 4 Phasen (Tab. 11).

1. "Woche"

Als erstes gliedert der Embryo im Stadium der Morula den Trophoblast aus. Sollte die "Inside-Outside-Theorie" für den Menschen gültig sein, so verläuft diese Ausgliederung von den inneren Zellen zirkulär nach außen. Als integrativer Prozeß zeigt sich die Bildung eines einheitlichen Embryonalknotens (Entypie des Keimfeldes, Abschnitt 2.4.4), der auch in der Tendenz zum Zusammenschluß von isolierten Blastomeren zum Ausdruck kommt. Durch Sekretion der Trophoblastzellen entsteht die für die Präimplantationsphase charakteristische Struktur der Blastozyste. Die Blastozystenhöhle ist damit eine Trophoblasthöhle.

2. "Woche"

Mit der Implantation kommt es zum Zusammenbruch dieser Struktur,

	Ausgliederungsprozeß	Integrationsprozeß	Verbindung zum Trophoblasten	Übergangsprozeß
1."Woche": "freie Blastozyste" (1.-6. Tag)	- TROPHOBLAST nach allen Seiten → Blastozystenhöhle - PRIMÄRES ENTODERM nach ventral	Bildung eines einheitlichen EMBRYONALKNOTENS	Embryonalknoten an der Innenseite des Trophoblasten ("inner-cell-mass")	Implantationskollaps
2."Woche": "implantierende Blastozyste" (7.-12. Tag)	- PRIMÄRES ENTODERM nach ventral → Primärer Dottersack (PDS) - AMNIOBLAST nach dorsal → Amnionhöhle	Anordnung der primären Ektodermzellen zur KEIMSCHEIBE	entodermales Retikulum als SCHWAMMARTIGES MASCHENWERK ZIRKULÄR um PDS, Amnion und Keimscheibe	PDS-"Knall" und/ oder PDS-Kollaps
3."Woche": "axiale Keimscheibe" (13.-18. Tag)	- MESOBLAST nach dorsokaudal → Chorionhöhle - ENTODERM nach ventrokaudal → Allantois	Fusion von Entoderm und Ektoderm in der KEIMSCHEIBEN-ACHSE: Bildung von Primitiv-Streifen etc. Kopffortsatzbildung Canalis neurentericus zwischen Amnion und SDS	Embryonalanlage im DORSALEN CHORION-MESOBLASTHÜGEL Bildung eines DORSOKAUDALEN HAFT-STIELS (evtl. Dottersackstiel und Fibrillen)	
4."Woche": "embryo proper" (ab 19. Tag)	Abfaltung vom SDS, Einhüllen ins Amnion, Bildung des geschlossenen Embryonalkörpers		Bildung der extraembryonalen Hüllen und der ventralen Nabelschnur	laterale und kraniokaudale Abfaltung

Tab. 11
Zeitliche Gliederung der Blastogenese beim Menschen

zum Implantationskollaps. Für den neuen Aufbau in der zweiten Woche ist die fortgesetzte Ausgliederung von primärem Entoderm aus dem Embryonalknoten nach ventral und dessen Proliferation an der gesamten Innenfläche der Blastozystenhöhle bis zur Bildung eines primären Dottersackes(PDS) und darüberhinaus zu extraembryonalem Retikulum bestimmend. Der Dottersack ist also eine Entodermhöhle. Gleichzeitig gliedern sich im dorsalen Bereich des Embryonalknotens Amnioblastzellen aus und bilden die Amnionhöhle, die damit eine Ektodermhöhle ist. PDS und Amnionhöhle sind etwa bis zum 9. Tag geschlossen. Als integrierender Prozeß ergibt sich im Zusammenhang mit der Amnionhöhlenbildung die Anordnung der bis dahin ungeordneten primären Ektodermzellen zu einer konkav-konvexen Keimscheibe, die sich dadurch aus ihrer unmittelbaren Nachbarschaft zum polaren Trophoblast löst. Gegen Ende der 2. "Woche" ist dieser Aufbau voll entwickelt, und der große PDS im Zentrum der Blastozystenhöhle mit dem an die Peripherie gedrängten Amnion und der dazwischen liegenden Keimscheibe steht durch das schwammartige Retikulum zirkulär mit dem Trophoblast in Verbindung.

3. "Woche"

Das Bild vom Ende der zweiten Woche mit dem großen PDS wird wieder aufgelöst durch dessen Desintegration und Kollaps und Umwandlung in den kleinen Sekundären Dottersack (SDS). Aus der kaudalen Keimscheibe gliedert sich gleichzeitig nach dorsal extraembryonaler Mesoblast aus und proliferiert - wie am Anfang der zweiten Woche das extraembryonale Entoderm - an der Innenseite der Blastozystenhöhle. Diese wird durch die Mesoblastauskleidung zur Chorionhöhle und bildet Zotten aus. Als integrativer Prozeß ergibt sich die Auflösung der Basalmembran zwischen Ektoderm und Entoderm bei der Bildung der Achsenorgane: Primitivstreifen, Prächordalplatte und Kloakenmembran und die Entstehung von embryonalem Mesoderm. In einer zweiten Phase der 3. Woche (16. Tag) stülpt sich nach ventrokaudal aus dem Entoderm die Allantois in den Haftstiel vor, während sich in der Keimscheibe gleichzeitig in entgegengesetzte Richtung zwischen Entoderm und Ektoderm der Kopffortsatz bis zur Bildung des offenen Canalis neurentericus zwischen

Amnion und Dottersack entwickelt. Gegen Ende der 3. "Woche" ist die gesamte Embryonalanlage mit Amnion, SDS und axialer Keimscheibe von extraembryonalem Mesoblast umhüllt und liegt, an dem schmalen dorsokaudalen Haftstiel aufgehängt, frei in der Chorionhöhle.

4. "Woche"

Dieses Bild wandelt sich nun wiederum - diesmal nicht durch einen abrupten Zusammenbruch, sondern in einer kontinuierlichen Entwicklungsbewegung - durch die Abfaltung, indem sich die Keimscheibe vom DS abhebt, abschnürt und in das Amnion einhüllt. Durch diesen Vorgang werden Teile der bisher nebeneinander liegenden extraembryonalen Höhlen in den geschlossenen Embryonalkörper integriert und die verbleibenden Höhlenanteile werden zu extraembryonalen Hüllen (Chorion, Amnion) oder rudimentären Divertikeln (Dottersack, Allantois). Gleichzeitig mit der Bildung des Embryonalkörpers kommt es auf der Seite des Trophoblast zum Aufbau des Lakunen-Zotten-Systems der diskoidalen Plazenta. Als Verbindung zwischen beiden entsteht bis zur Geburt die Nabelschnur.

Im Abschnitt über die Evolution des Haftstiels (5.2) konnte darauf hingewiesen werden, daß es zu einer Akzeleration der Blastogenese innerhalb der Primatenfamilien kommt. Diese phylogenetische Entwicklung führt dazu, daß beim Menschen die Zirkulation in der Chorio-Allantois-Plazenta schon am 22. Tag beginnt und der geschlossene Embryonalkörper schon am Ende des ersten Monats gebildet ist. Im Vergleich zu den niederen Primaten haben die Hominoiden aber die längste Fetalperiode. Die Körperform wird zwar äußerst schnell abgeschlossen, aber erst sehr spät geboren.
PORTMANN ('69) charakterisiert die lange Fetalperiode bei höheren Säugern und Primaten als "Nesthockerphase", die schon im Uterus durchlaufen wird. Bei den Menschenaffen zeigen sich dadurch schon bei der Geburt die typischen Kennzeichen der Nestflüchter: Die Proportionen der Gliedmaßen sind denen der

Erwachsenen ähnlich, und das Gehirn nimmt nach der Geburt nur noch um das 1,6 bis 2,4-fache zu.
Beim Menschen liegen die Verhältnisse anders. Der menschliche Embryo entwickelt zwar bis zur Geburt ein Gehirngewicht von 370 g gegenüber 130 g bei allen anderen Anthropoiden. Wenn aber darüberhinaus das menschliche Gehirn bis zur Geburt so weit entwickelt sein sollte, daß es bis zum Erwachsenenstadium nur um einen ähnlichen Faktor zunehmen müßte wie bei den anderen Anthropoiden, so müßte das Wachstum noch sehr viel weiter gehen und die Schwangerschaft etwa 22 Monate dauern. Stattdessen tritt beim Menschen an die Stelle der verlängerten Schwangerschaft das erste extrauterine Lebensjahr mit der intensiven mütterlichen Fürsorge. Erst gegen Ende dieses Jahres hat sich das Gehirn des Menschen massenmäßig so entwickelt, wie es für alle hohen Eutheriengruppen zum Zeitpunkt der Geburt typisch ist (PORTMANN '69). Nachdem sich das Neugeborene von seinen embryonalen Hüllen getrennt hat, wird es aufgenommen in die soziale "Hülle" intensiver menschlicher Zuwendung, Pflege und Erziehung. Nur in diesem engen Kontakt mit der sozialen Umwelt bilden sich im Gegensatz zu den übrigen Säugern wesentliche Merkmale des Menschen wie die aufrechte Haltung und Sprache aus. Damit wird deutlich, daß das Charakteristische der menschlichen Ontogenese nur mit der Perspektive auf seine sozialen und kulturellen Lebensformen erfasst werden kann und über eine rein biologische Betrachtung hinausgeht.

6.3 Morphogenetische Charakteristika der frühembryonalen Höhlen

Aus der Darstellung der Morphogenese der einzelnen extraembryonalen Höhlen und Hüllen ergeben sich einige Charakteristika ihrer Entwicklung, Lebensdauer und der verbleibenden Reste im Embryonalkörper, die im folgenden zusammengestellt werden sollen. Sie zeigen eine besondere Beziehung zwischen Allantois und Chorion und zwischen Amnion und Dottersack.

Allantois und Chorion

Die Anlage der Chorionhöhle entsteht durch Konfluenz in dem schwammartigen Maschenwerk des Extraembryonalen Retikulums um den 9. Tag. Ihr steht zu ihrer Ausdehnung der Raum in der Blastozystenhöhle zur Verfügung, der nicht vom PDS eingenommen wird. Sie ist auch noch weiterhin von fibrillären Strängen durchzogen und mit gallertartigem Magma gefüllt, wenn sie ihre mesoblastische Auskleidung in der 3. Woche bekommen hat. Sie wird nie ein von Epithel ausgekleideter Hohlraum, sondern der Chorionmesoblast geht locker in die Chorionhöhle über. Die Chorionhöhle ist also kein regelrechter Innenraum, sondern eher ein "Zwischenraum". Dieser Charakteristik entspricht, daß sie im 3. Monat obliteriert, indem sich mit der Ausdehnung des Amnions die Chorionmesoblastschichten aneinanderlegen. Auch die von der Chorionhöhle in den Embryonalkörper integrierten Anteile sind keine eigentlichen Hohlräume, sondern werden zu den Spalträumen der Peritoneal- und der Pleurahöhle.

Aus dem Abschnitt 5.2 geht hervor, daß die Entwicklung des extraembryonalen Mesoblast am Beginn der 3. Woche als Vorstufe der Entstehung von Allantois und Haftstiel angesehen werden kann. Da aber die gesamte Chorionhöhle von extraembryonalem Mesoblast ausgekleidet und Amnion und Dottersack davon umhüllt werden, fällt es schwer, die mesoblastische Wand der Allantois von den anderen Höhlenwänden abzugrenzen. Während sich ihre "Wand" über die übrigen Höhlen ausdehnt, ist ihr Lumen im Vergleich zu den anderen Höhlen bis auf ein Divertikel reduziert. Auch der Anteil der Allantois, der in den Embryonalkörper integriert wird - der Urachus - besitzt im normalen Fall kein Lumen. Durch ihre Entwicklung zum Haftstiel und die intensive Gefäßbildung im Mesoblast erweist sich die Allantois als Bindeglied zwischen Trophoblast (Chorion) und Embryo (mit Amnion und Dottersack).

Amnion und Dottersack

Bei der Entwicklung des Dottersackes fällt auf, daß er im ausgeprägten Stadium sowohl als PDS am 12. Tag (spätes Stadium 5c,

Abb. 25) als auch als SDS am 19. Tag (Stadium 8, Abb. 41) eine deutlich geblähte, aufgepumpte Form hat. Während seiner Entwicklung zum PDS (Stadium 5b) und während seiner Entwicklung zum SDS (Stadium 6 und 7) muß sich jeweils neu eine geschlossene Membran bilden, bevor die Ausdehnung beginnen kann. Dieser Vorgang erinnert sehr an die Entstehung der Blastozystenhöhle nach der Ausbildung von Zellverbindungen im Trophoblast. Der verantwortliche physiologische Prozeß für die Dottersackausdehnung ist noch nicht bekannt.

Vergleicht man die Menge an extraembryonalem Entoderm, aus dem sich die PDS-Membran und das gesamte extraembryonale Retikulum entwickeln, mit der Menge an ektodermalem Amnion, so überwiegt deutlich der entodermale Anteil. Während im Gegensatz zu ihrer Größenausdehnung die Membranen von Amnion und Dottersack in ihrem Aufbau in der 2. und 3. Woche sehr ähnlich sind, zeigen auch ihre Keimscheibenanteile deutliche Unterschiede. Der ventrale Entodermanteil ist relativ ungeordnet einschichtig oder mehrschichtig aus kubischen bis abgeflachten Zellen, die sich oft unregelmäßig in die Dottersackhöhle vorbuckeln. Man kann darum im ventralen Bereich eigentlich nicht von einer "Oberfläche" der Keimscheibe sprechen. Insgesamt zeigt der Dottersack während der Blastogenese eine ständige Tendenz zum Wachstum, zur Ausdehnung und zur Umwandlung. Die Masse des embryonalen Entoderm ist im Vergleich zum Ektoderm relativ gering und ohne einheitliche Gestaltung.

Der Dottersack ist vom 16. Tag an der Ort der Entstehung von blutbildenden Zellen. Diese wandern von dort in den Embryo und in das Chorion. Außerdem ist der Dottersack der Entstehungsort der Keimzellen in der 3. Woche, die in der 6. Woche ebenfalls in den Embryo einwandern und seine Genitalleisten besiedeln. Die Derivate des Entoderms und der bei der Abfaltung in den Embryo integrierte Anteil des Dottersackes werden zum Verdauungskanal und seinen Stoffwechselorganen.

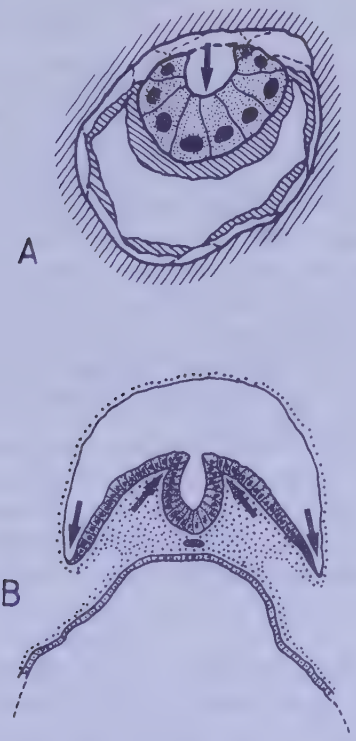
Alle diese Beobachtungen kann man zusammenfassen, indem man den Dottersack während der Blastogenese als den "Stoffwechsel-Blut-Pol" des Embryos betrachtet, dessen Funktion sich in den Wachstumsvorgängen ausdrückt.

Geradezu entgegengesetzt sind die Verhältnisse bei Amnion und Ektoderm. In allen Präparaten der 2. und 3. Woche ist das Ektoderm die einzige Zellart, die einen kompakten Zellverband (mehrreihiges, hochprismatisches Epithel) bildet, der im Gegensatz zu den übrigen Strukturen deutliche Konturen und damit Gestalt zeigt. Während die Formen der übrigen Strukturen in der Blastozystenhöhle sich eher aus den hydrostatischen Verhältnissen und Strömungsbewegungen zu ergeben scheinen (Netzwerkbildung, Kollaps, Blähung), zeigt das Ektoderm deutlich zelluläre Entwicklungsbewegungen, von denen drei für die Blastogenese wesentlich sind. Es handelt sich dabei um die Bildung der konkav-konvexen Keimscheibe am Anfang der 2. Woche, um die Bildung des Neuralrohres und um die gleichzeitige Abfaltung zum Embryonalkörper am Anfang und während der 4. Woche (Abb. 50). Es gibt kein histologisches Anzeichen dafür, daß das embryonale Entoderm hierbei eine gestaltbestimmende Rolle spielt. Es folgt vielmehr den Entwicklungen in der ektodermalen Keimscheibe. Bis zu dieser Zeit ist die Amnionhöhle - bis auf die kurze Phase der Umwandlung des PDS in den SDS und dessen Restitution - immer kleiner als die Dottersackhöhle (O'RAHILLY '73, seine Fig. 20). Für das Amnion ergibt sich insgesamt eine kleine Höhle mit wenig ektodermalem Amnion, aber viel Keimscheibenektoderm in einer epithelialen Anordnung und zellulären Entwicklungsbewegungen. Die Derivate des Ektoderms sind das Oberflächenektoderm (Epidermis und Sinnesepithelien) und sämtliche Nervengewebe. Das Ektoderm stellt so den Kontakt mit der Umwelt her, es ist ganz nach außen gerichtet.

Während der Dottersack in der Phase der Blastogenese eine recht bewegte Geschichte hat, aber schließlich doch degeneriert, ist die Entwicklung des Amnions vergleichsweise kontinuierlich und den Verhältnissen angepaßt. Es bildet während der Blastogenese den Raum für die Gestaltungsvorgänge in der Keimscheibe, (Invagination bei der Primitivstreifenbildung), um dann mit der Abfaltung für die symmetrische Körperformbildung und deren Ausdifferenzierung in der Fetalzeit die erforderliche Freiheit zu ermöglichen. Das Amnion schafft auch den Raum für die ersten aktiven Eigenbewegungen des Feten, die für die weitere Körpergestaltung von großer Bedeutung sind.

Abb. 50

Gestaltungsvorgänge in der ektodermalen Keimscheibe (schematisch). Die Pfeile deuten die Entwicklungsbewegungen an.



A. Formierung der Embryonalknotenzellen zur Keimscheibe und Bildung der der Amnionhöhle (ca. 9.Tag)

B. Abfaltung der ektodermalen Keimscheibe vom Dottersack und Auffaltung zum Neuralrohr (ca. 20.Tag).
(Querschnitt durch Amnion, Keimscheibe und den eröffneten Dottersack.)

Damit steht das Amnion in der Blastogenese als der "Nerven-Sinnes-Pol" dem "Stoffwechsel-Blut-Pol" des Dottersackes gegenüber. Es bringt seine Funktion in den Gestaltungsprozessen zum Ausdruck.
In der Blastogenese liegen Gestaltungspol und Wachstumspol bildhaft als Amnion und Dottersack einander gegenüber, und ihre Berührungszone wird zur Anlage des eigentlichen Embryos. Der Gestaltungspol liegt an der dorsalen Seite und der Wachstumspol an der ventralen Seite des Embryos. Diese Trennung wird mit der Somitenbildung und der Abfaltung aufgehoben und beide Bereiche durchdringen sich. Vor allem das embryonale Mesoderm hat im weiteren wesentliche Gestaltungsaufgaben. Durch die Abfaltung verlagert sich der Stoffwechsel-Blut-Pol ganz nach innen, während sich der Nerven-Sinnes-Pol als Haut und Sinnesepithelien nach außen und als Nervensystem in das Innere des Organismus erstreckt.

7. Zusammenfassung

In der Arbeit wird die Literatur zur Entstehung der frühembryonalen Höhlen beim Menschen zusammengestellt und kritisch beurteilt. Die heute allgemein vertretene Vorstellung vom Trophoblastursprung der extraembryonalen Strukturen, die auf HERTIG und ROCK ('41 - '56) zurückgeht, ist in dieser Form nicht mehr vertretbar. Berücksichtigt man die Revision menschlicher Embryonen der Carnegie-Sammlung von LUCKETT ('75, '78) und neue tierexperimentelle Arbeiten (GARDNER '82), so ergibt sich folgende Darstellung.

In der "ersten Woche" (1.-6. Tag) entsteht die Blastozystenhöhle: Die Trophoblastzellen bilden ein Epithel mit "apical junctions" aus und sezernieren Flüssigkeit.

In der "zweiten Woche" (7.-12. Tag) gliedert sich nach ventral der primäre Dottersack und nach dorsal die Amnionhöhle ab. Das retikuläre Netzwerk, das den Dottersack umgibt, entsteht nicht durch Delamination vom Trophoblast, sondern ist ein Derivat des primären Entoderms. Die Amnionhöhle bildet sich zunächst als Spalt im dorsalen Embryonalknoten. Sie wird dann von Amnioblasten umwachsen, die von den Rändern der ektodermalen Keimscheibe stammen. Das Amnion entsteht also ebenfalls nicht durch Delamination vom Trophoblast.

In der "dritten Woche" (13.-18. Tag) kollabiert der primäre Dottersack. Aus seinem distalen Anteil restituiert sich der sekundäre Dottersack. Aus der kaudalen Keimscheibe proliferiert extraembryonaler Mesoblast, der die Chorionhöhle auskleidet, Amnion und Dottersack einhüllt und das Material für den Haftstiel liefert. Das definitive Chorionmesoderm stammt also auch nicht vom Trophoblast ab. In den Haftstiel stülpt sich aus der Übergangszone zwischen kaudaler Keimscheibe und sekundärem Dottersack das entodermale Allantoisdivertikel vor.

Mit Beginn der "vierten Woche" (ab 19. Tag) faltet sich die Keimscheibe vom Dottersack ab. Der Embryo hüllt sich vollständig in das Amnion ein und verlagert den Haftstiel nach ventral. Dabei wird von jeder extraembryonalen Höhle ein kleiner Anteil in den Embryonalkörper hineingenommen.

Trophoblast, embryonales und extraembryonales Entoderm, Amnioblast, extraembryonales Mesoderm und Allantoisentoderm werden schrittweise in einer auffallenden "Wochenrhythmik" aus dem embryoblastischen Gewebe ausgegliedert und bilden die frühembryonalen Höhlen, bevor sich der eigentliche Embryo entwickelt.

8. Literatur

ADAMS, W.E. (1960): Early human development. New Zeal. Med.J. 59, 7-17.

AMOROSO, E.C. (1952): Placentation. In PARKES: Marshall's physiology of reproduction. 3. Aufl., Bd.2, Longmans-Green, London.

ANCEL, P. und REYSS-BRION, M. (1956): Sur les relations entre le grand axe de l'uterus et le plan de symétrie bilatérale chez l'embryon de souris. C.R. Hebd. Séances. Acad. sci. 243, 932-935.

ASSHETON, R. (1894): A re-investigation into the early stages of the development of the rabbit. Quart. J. Micr.Sci. 37, 113-164.

ASSHETON, R. (1910): Prof. Hubrechts paper on early ontogenetic phenomena in Mammals: an appreciation and criticism. Quart.J. Micr. Sci. 54, 221-277.

BARTELMEZ, G.W. und EVANS, H.M. (1926): Development of the human embryo during the period of somite formation, including embryos with 2-16 pairs of somites. Contr. Embryol. 17, Carneg. Inst. Publ. 362, 1-67.

VAN BENEDEN, E. (1880): Recherches sur l'embryologie des mammifères. La formation des fluillets chez le lapin. Arch. de Biol. 1, 136-224.

BITTON-CASIMIRI, V.; BRUN, J.L. und PSYCHOYOS, A. (1971): Active relaese of material from rat blastocysts developing in vitro. J. Reprod. Fertil. 27, 461-462.

BLANDAU, R.J. (1949): Observation on implantation of the guinea pig ovum. Anat. Rec. 103: 19-47.

BLANDAU, R.J. (1972): Implantation. Acta Endocrin. Suppe. 166, 69-92.

BLECHSCHMIDT, E. (1969): Vom Ei zum Embryo. Büchergilde Gutenberg, Frankfurt am Main.

BLECHSCHMIDT, E. (1974): Humanembryologie, Prinzipien und Grundbegriffe. Hippokrates Verlag, Stuttgart.

BÖVING, B. G. (1971): Biomechanics of implantation. In BLANDAU (Hrsg.): The biology of the blastocyst. University of Chicago Press, Chicago, 423-442.

BOYD, J.D. und HAMILTON, W.J. (1970): The human placenta. Heffer, Cambridge.

BREMER, J.L. (1916): The interrelations of the mesonephros, kidney and placenta in different classes of animals. Amer.J.Anat. 19, 179-209.

BREWER, J.I. (1938): A human embryo in the bilaminar blastodisc stage (The Edwards-Jones-Brewer ovum). Contrib. Embryol. 27, Carneg. Inst. Publ. 496, 85-93.

CALARCO, P.G. und BROWN, E.H. (1969): An ultrastructural and cytological study of preimplantation development of the mouse. J.Exp. Zool. 171, 253-283.

CELESTINO DA COSTA, A. (1922): Amnios et bouton embryonnaire. Libro en honor de D.Santiago Ramôn y Cajal, 2, 215-259.

CLARA, M. (1943): Entwicklungsgeschichte des Menschen. 3.Aufl., Quelle und Meyer, Leipzig.

COLE, R.J. (1967): Cinemicrographic observations on the trophoblast and Zona pellucida of the mouse blastocyst. J.Embryol. Exp.Morphol. 17, 481-490.

CORNING, H.K. (1921): Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. J.F.Bergmann, München.

CROXATTO, H.B.; DIAZ, S.; FUENTEALBA, B.; CROXATTO, H.D.; CARILLO, D.; FABRES,C. (1972): Studies on the duration of egg transport in the human oviduct. I.The time interval between ovulation and egg recovery from the uterus in normal women. Fertil.Steril. 23/7, 447-458.

DAVIES, F. (1944): A previllous human ovum, aged nine to ten days (the Davies-Harding ovum). Trans. Roy.Soc. Edinburgh 61, 315-326.

DAVIES, J. und HESSELDAHL, H. (1971): Comparative embryology of mammilian blastocysts. In BLANDAU (Hrsg.): The biology of the blastocyst. University of Chicago Press, Chicago; 27-48.

DENKER, H.W. (1970): Topochemie hochmolekuler Kohlehydratsubstanzen in Frühentwicklung und Implantation des Kaninchens. Zool.Jb.Physiol. 75, 246-308.

DENKER, H.W. (1971): Furchung beim Säugetier: Differenzierung von Trophoblast- und Embryonalknotenzellen. Anat. Anz. 130, Ergänzungsheft Zagreb. 267-272.

DENKER, H.W. (1976): Formation of the blastocyst: determination of trophoblast and embryonic knot. In GRUNDMANN, E; KIRSTEN, W.H. (Hrsg.): Current Topics in Pathology 62, Developmental Biology and Pathology. Springer, Berlin; 59-79.

DENKER, H.W. (1981): The determination of trophoblast and embryoblast cells during cleavage in the mammal: New trends in the interpretation of the mechanisms. Verh.Anat.Ges. 75, 445-448.

DIBLE, J.H. und WEST, C.M. (1941): A human ovum at the pre-villous stage. J.Anat. 75, 269-281.

DICKMANN, Z. (1965): Sperm penetration into and through the Zona pellucida of the mammalian egg. In WOLSTENHOLME, G.E.W. und O'CONNOR, M. (Hrsg.): Preimplantation stages of pregnancy. Ciba Foundation Symp., Churchill, London.

EDWARDS, R.G. (1972): Culture of human embryos in vitro. Acta Endocrin. Suppl. 166, 131-133.

ENDERS, A.C. (1970): Fertilization, cleavage and implantation. In HAFEZ (Hrsg.): Reproduction and breeding techniques for laboratory animals. Chap. 7, Lea and Febinger, Philadelphia.

ENDERS, A.C. (1971): The fine structure of the blastocyst. In BLANDAU (Hrsg.): The biology of the blastocyst. University of Chicago Press, Chicago; 71-94.

ENDERS, A.C. (1972): Mechanisms of implantation of the blastocyst. In VELARDO, J. und KASPROW, B. (Hrsg.): Biology of reproduction; Basic and clinical studies. Pan American Congress of Anatomy, New Orleans, La.; 313-334.

ENDERS, A.C.; GIVEN, R.L.; SCHLAFKE, S. (1978): Differentiation and migration of entoderm in the rat and mouse at implantation. Anat. Rec. 190, 65-78.

FABER, V. (1940): Beobachtungen an einem etwa 2 Wochen alten menschlichen Embryo. Z.Mikrosk.-Anat.Forschung 48, 375-386.

FLORIAN, J. (1930): The formation of the connecting stalk and the extension of the amniotic cavity towards the tissue of the connecting stalk in young human embryos. J.Anat. 64, 454-476.

FLORIAN, J. (1933): The early developgment of man, with special reference to the development of the mesoderm and cloacal membrane. J. Anat. 67, 263-276.

FRAZER, J.G. (1923): Folk-lore in the Old Testament. Macmillan, London.

GARDNER, R.L. (1967): Mouse chimaeras obtained by the injection of cells into the blastocyst. Nature 220, 596.

GARDNER, R.L. (1971): Manipulations on the blastocyst. Advanc. Biosci. 6, 279-301.

GARDNER, R.L. (1972a): An investigation of inner cell mass and trophoblast tissues following their isolation from the mouse blastocyst. J. Embryol. Exp. Morphol. 28, 279-312.

GARDNER, R.L. (1972b): Manipulation of development. In AUSTIN, C.R.; SHORT, R.V. (Hrsg.): Reproduction in Mammals. Book 2: Embryonic and Fetal Development. Cambridge University Press, 110-133.

GARDNER, R.L. (1976): Final Discussion. In ELLIOT, K. und O'CONNOR, M. (Hrsg.): Embryogenesis in mammals. Ciba Foundation Symp. 40, Elsevier, Amsterdam; 291-296

GARDNER, R.L. (1982): Investigation of cell lineage and differentiation in the extraembryonic endoderm of the mouse embryo. J. Embryol. Exp. Morph. 68, 175-198.

GARDNER, R.L.; JOHNSON, M.H. (1978): Investigation of cellular interaction and deployment in the early mammalian embryo using interspecific chimaeras between the rat and the mouse. In PORTER, R.; RIVERS, J. (Hrsg.): Cell patterning. Associated scientific publishers, Amsterdam; 183-200.

GARDNER, R.L. und ROSSANT, J. (1976): Determination during embryogenesis. ELLIOT, K. und O'CONNOR, M. (Hrsg.): Embryogenesis in mammals. Ciba Foundation Symp. 40, Elsevier, Amsterdam; 5-18.

GÉRARD, P. (1932): Etudes sur l'ovogénèse et l'ontogénèse chez les lémurien du genre Galago. Arch. Biol. 43, 93-151.

GÉRARD, P. (1933):La formation et la structure des annexes foetales, peuventelles servir de base à une classification des mammifères? Ann. Soc. Roy. Zool.Belg. 64, 75-92.

GIACOMINI, C. (1898): Un oeuf humain de 11 jours. Arch.Ital. Biol. 29, 1-22.

GREGORY, P.W. (1930): The early embryology of the rabbit. Contr. Embryol. 21, Carneg. Inst. Publ. 407, 141-168.

GROSSER, O. (1909): Vergleichende Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Eihäute und der Placenta. Wien, Leipzig.

GROSSER, O. (1939): Die Herkunft des Mesoderms beim Menschen. Z. mikrosk. Forsch. 46, 640-654.

GROSSER, O. (1944): Grundriß der Entwicklungsgeschichte des Menschen. 1. Aufl. Springer, Berlin.

HAFEZ, E.S.E: Some maternal factors affecting physicochemical properties of blastocysts. In BLANDAU (Hrsg.) The biology of the blastocyst. University of Chicago Press, Chicago; 139-191.

HAMILTON, W.J.; BOYD, J.D.; MOSSMAN, H.W. (1976): Human embryology. 4. Aufl., Macmillan Press, London.

HARTMAN, C.G. (1928): The breeding season of the opossum (Didelphis virginiana) and the rate of intrauterine and postnatal development. J. Morph. 46, 143-215.

HENDRICKX, A.G. (1971): Embryology of the baboon. University of Chicago Press, Chicago.

HENDRICKX, A.G. (1972): Early development of the embryo in non-human primates and man. Acta. Endocrinol.Suppl 166, 103-130.

HENDRICKX, A.G.; KRAEMER, D.C. (1968): Preimplantation stages of baboon embryos (Papio sp.). Anat. Rec. 162, 111-120.

HERBERT, M.C. und GRAHAM, C.F. (1974): Cell determination and biochemical differentiation of the early mammalian embryo. Curr. Top. Develop. Biol. 8, 151-178.

HERTIG, A.T. (1935): Angiogenesis in the early human chorion and in the primary placenta of the macaque monkey. Contrib. Embryol. 25, Carneg. Inst. Publ. 459, 37-81.

HERTIG, A.T. (1945): On the development of the amnion and exocoelomic membrane in the pre-villous human ovum. Yale J. Biol. Med. 18, 107-115.

HERTIG, A.T. (1967): Human trophoblast. Thomas, Springfield, Ill.

HERTIG, A.T. und ROCK, J. (1941): Two human ova of the previllous stage having an ovulation age of about 11 and 12 days respectively. Contrib. Embryol. 29, Carnegie Inst. Publ. 525, 127-156.

HERTIG,A.T. und ROCK, J. (1945): Two human ova of the previllous stage having an ovulation age of 7 and 9 days resprectively, Contrib. Embryol. 31, Carneg. Inst. Publ. 557, 65-84.

HERTIG, A.T. und ROCK, J. (1949): Two human ova of the previllous stage having a developmental age of about 8 and 9 days respectively, Contrib. Embryol. 33, Carneg. Inst. Publ. 583, 169-186.

HERTIG, A.T.; ROCK, J. and ADAMS, E.C. (1956): A description of 34 human ova within the first 17 days of development. Amer.J.Anat. 98, 435-493.

HERTIG, A.T.; ROCK, J.; ADAMS, E.C.; MULLIGAN, W.J.(1954): On the preimplantation stages of the human ovum. A description of 4 normal and 4 abnormal specimens ranging from the second to the fifth day of development. Contrib. Embryol.35, Carneg. Inst. Publ. 603, 199-220.

HEUSER, C.H. (1932): A presomite human embryo with a definite chorda canal. Contrib. Embryol. 23, Carneg. Inst. Publ. 433, 251-267.

HEUSER, C.H. (1938): Early development of the primitive mesoblast in embryos of the rhesus monkey. Coop. in Research. Carneg. Inst. Publ. 501, 383-388.

HEUSER C.H. und CORNER, G.W. (1957): Developmental horizons in human embryos. Description of age group X, 4 to 12 somites. Contrib.Embryol. 36, Carneg. Inst. Publ. 611, 29-39.

HEUSER, C.H.; ROCK, J. und HERTIG, A.T. (1945): Two human embryos showing early stages of the definitive yolk sac. Contrib. Embryol. 31, Carnegie Inst. Publ. 557, 85-99.

HEUSER, C.H. und STREETER, G.L. (1929): Early stages in the development of pig embryos from the period of initial cleavage to the time of the appearance of limb - buds. Contrib. Embryol. 20, Carneg.Inst. Publ. 394, 1-29.

HEUSER, C.H. und STREETER, G.L. (1941): Development of the macaque embryo. Contrib. Embryol. 29, Carneg.Inst.Publ.525, 15-55

HILL, J.P. (1932): The developmental history of the primates, Phil. Trans. Roy. Soc. London B221, 45-178.

HILLMAN, N.; SHERMAN, M.I.; GRAHAM, C. (1972): The effect of spacial arrangement on cell determination during mouse development. J. Embryol. Exp. Morph. 28, 263-278.

HIRAMATSU, K. (1936): Ein junges Menschenei (Ei-Andô). Folia Anat. Jap. 14, 15-45.

HOLTFRETER, J. (1968): Mesenchyme and epithelia in inductive and morphogenetic processes. In FLEISCHMAYER , R. und BILINGHAM, R.E. (Hrsg.): Epithelial-Mesenchymal Interactions. Williams und Wilkins, Baltimore; 1-30.

VAN DER HORST, C.J. (1942): Early stages in the embryonic development of Elephantulus. S. Afr. J. Med. Sci. 7, Biol. Suppl., 55-65.

VAN DER HORST, C.J. (1949): Amniogenesis. Bijd. Dierk. 28, 205-211.

HOYES, A.D. (1969): The human foetal yolk sac. Z.Zellforsch. 99, 469-490.

HOYES, A.D. (1975): Structure and function of the amnion. Obstet. Gynec.Annu 4, 1-38.

HUBRECHT, A.A.W. (1889): Studies in mammalian embryology. I. The placentation of Erinaceus europaeus. With remarks on the phylogeny of the placenta. Quart.J.Micr. Sci.30, 283-404.

INGALLS, N.W. (1920): A human embryo at the beginning of segmentation, with special reference to the vascular system. Contrib. Embryol.11, Carneg. Inst. Publ. 274, 61-90.

JEANLOZ, R.W. (1971): The chemistry of complex carbohydrates related to blastocyst composition. In BLANDAU (Hrsg.): The biology of the blastocyst. University of Chicago Press, Chicago; 131-137.

JOHNSON, M.H.; HANDYSIDE, A.H.; PRATT, H.P.M. (1981): The generation and recognition of positional information in the

preimplantation mouse embryo. In S.R. GLASSER und D.W.BULLOCK (Hrsg.): Cellular and molecular aspects of implantation. Plenum Press, New York; 55-74.

JONES, H.O.; BREWER, J.I. (1941): A human embryo in the primitive-streak stage (Jones-Brewer ovum I). Contrib. Embryol.29, Carneg. Inst. Publ. 525, 157-165.

KIRBY, D.R.S. (1971): Blastocyst-Uterine relationship before and during implantation. In BLANDAU (Hrsg.): The biology of the blastocyst. University of Chicago Press, Chicago; 393-412.

KIRBY, D.R.S.; POTTS, D.M. und WILSON, J.B.(1967): On the orientation of the implanting blastocyst. J. Embryol.Exp.Morph.17, 527-532.

KNOTH, M. und LARSEN, J.F. (1972): Ultrastructure of a human implantation site. Acta Obstet. Gynec.Scand. 51, 385-393.

KRAFKA, J. (1941): The Torpin ovum, a presomite human embryo. Contrib. Embryol. 29, Carneg.Inst.Publ. 525, 167-193.

LANGMAN, J. (1980): Medizinische Embryologie. 6. Aufl. Thieme, Stuttgart.

LEWIS, W.H. und HARTMANN, C.G. (1933): Early cleavage stages of the egg of the monkey (macacus rhesus). Contrib. Embryol. 24, Carneg.Inst.Publ. 443, 187-201.

LEWIS, W.H. und HARTMANN, C.G. (1941): Tubal ova of the rhesus monkey. Contrib.Embryol. 29, Carneg.Inst.Publ. 525, 7-14.

LEWIS, W.H. und WRIGHT, E.S. (1935): On the early development of the mouse egg. Contrib. Embryol. 25, Carneg.Inst.Publ.459, 113-144.

LIGGINS, G.C. (1972): The fetus and birth. In AUSTIN, C.R.; SHORT, R.V. (Hrsg.): Reproduction in Mammals, Book 2: Embryonic and fetal development. Cambridge University Press; 72-109.

LINZENMAIER, G.(1914): Ein junges menschliches Ei in situ. Arch. Gynäk. 102, 1-17.

LONG, E.C. (1963): The placenta in lore and legend. Bull.Med. Lib. Assoc. 51, 233-241.

LUCKETT, W.P. (1974): Comparative development and evolution of the placenta in primates. Contrib. Primat. 3: Reproductive biology of the primates. Karger, Basel; 142-234.

LUCKETT, W.P. (1975): The development of primordial and definitive amniotic cavities in early rhesus monkey and human embryos. Amer.J.Anat. 144/2, 149-167.

LUCKETT, W.P. (1978): Origin and differentiation of the yolk sac and extraembryonic mesoderm in presomite human and rhesus monkey embryos. Amer.J.Anat. 152/1, 59-98.

LUDWIG, E. (1928): Über einen operativ gewonnenen menschlichen Embryo mit einem Ursegmente (Embryo Da 1). Morph.Jahrb. 59, 41-104.

LUTWAK-MANN, C. (1971): The rabbit blastocyst and its environment: physiological and biochemical aspects. In BLANDAU (Hrsg.): The biology of the blastocyst. University of Chicago Press, Chicago; 243-260.

LUTWAK-MANN, C.; BOURSNELL,J.C. und BENNETT,J.P. (1960): Blastocyst-uterine relationships: uptake of radioactive ions by the early rabbit embryo and its environment. J.Reprod. Fertil.1, 169-185.

MAZANEC, K. (1959): Blastogenese des Menschen. Fischer, Jena.

MC LAREN, A.(1972): The embryo. In AUSTIN, C.R.; SHORT, R.V. (Hrsg.): Reproduction in Mammals, Book 2: Embryonic and fetal development. Cambridge University Press; 1-42.

MC LAREN, A. (1976): General Discussion I and General Discussion II. In ELLIOT, K. und O'CONNOR, M. (Hrsg.): Embryogenesis in mammals. Ciba Foundation Symp. 40, Elsevier, Amsterdam; 103-114 und 235-239.

MEYER, A.W. (1953): The elusive human allantois in older literature. In: Science, Medicine and History, Oxford University Press, Oxford; 510-520.

MINTZ, B. (1964):Synthetic processes and early development in the mammalian egg. J. Exp. Zool. 157, 85-100.

MINTZ, B. (1965): Experimental genetic mosaicism in the mouse. In WOLSTENHOLME, G.E.W. und O'CONNOR,M. (Hrsg.): Preimplantation stages of pregnancy. Ciba Foundation Symp., Churchill, London; 194-216.

MINTZ, B. (1971): Allophenic mice of multiembryo origin. In DANIEL, J.C. (Hrsg.): Methods in Mammalian Embryology. W.H. Freeman, San Francisco, 186-214.

VON MÖLLENDORF, W. (1921): Über einen jungen, operativ gewonnenen menschlichen Keim (Ei O P.). Z. Anat. Entwicklungsgesch. 62, 406-432.

MOORE, K. (1980): Embryologie-Lehrbuch und Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Schattauer, Stuttgart.

MOSSMAN, H.W. (1937): Comparative morphogenesis of the fetal membranes and accessory uterine structures. Contrib. Embryol.26, Carneg. Inst. Publ. 479, 239-246.

MOSSMAN, H.W. (1971): Orientation and site of attachment of a blastocyst: a comparative study. In BLANDAU (Hrsg.): The biology of the blastocyst. University of Chicago Press. Chicago; 49-57.

MULNARD, J.G. (1965): Studies of regulation of mouse ova in vitro. In WOLSTENHOLME, G.E.W. und O'CONNOR, M. (Hrsg.): Preimplantation stages of pregnancy. Ciba Foundation Symp., Churchill, London; 123-144.

MULNARD, J.G. (1967): Analyse microcinématographique du développement de l'oeuf de souris du stade II au blastocyste. Arch. Biol., Liège, 78, 107-139.

MULNARD, J.G. (1974): Les localizations de la phosphatase alcaline dans les phases précoces du développment embryonnaires du rat et de la souris. Bull.Acad. Méd.Belg. 129, 677-697.

MURRAY, M.A. (1930): The bundle of life. Ancient Egypt. III, 65-73.

NEW, D.A.T. (1966): The culture of vertebrate embryos. Logos Press, Academic Press, London.

O'RAHILLY, R. (1970): The manifestation of the axes of the human embryo. Z.Anat. Entwicklungsgesch. 132, 50-57,

O'RAHILLY, R. (1973): Developmental stages in human embryos, including a survey of the Carnegie Collection. Part A: Embryos of the first 3 weeks (stage 1 to 9). Carneg. Inst. Publ. 613.

O'RAHILLY, R. (1979): Early human development and the chief sourses of information on staged human embryos. Europ.J. Obstet.Gynec.Reprod.Biol. 9/4, 273-280.

PAPAIOANNOU, V.E. (1982): Lineage analysis of inner cell mass and trophectoderm using microsurgically reconstituded mouse blastocysts. J.Embryol.Exp. Morph. 68, 199-209.

PASTEELS, J. (1945): On the formation of the primary entoderm of the duck (Anas domestica) and on the significance of the bilaminar embryo in the birds. Anat. Rec. 93, 5-21

PORTMANN, A. (1938): Die Ontogenese der Säugetiere als Evolutionsproblem. Biomorphosis 1, 49-66.

PORTMANN, A. (1969): Einführung in die vergleichende Morphologie der Wirbeltiere. 4. Aufl., Schwabe, Basel.

RAMSEY, E.M. (1938): The Yale embryo. Contrib. Embryol. 26, Carneg.Inst. Publ. 496, 67-84.

ROSSANT, J. und PAPAIOANNOU, V.E. (1977): The biology of embryogenesis. In SHERMAN, M.I. (Hrsg.): Concepts in mammalian embryogenesis. MIT Press, Cambridge, Mass. und London; 1-36.

SCHLAFKE, S. und ENDERS, A.C. (1967): Cytological changes during cleavage and blastocyst formation in the rat. J. Anat. 102, 13-32.

SCHLAFKE, S.; ENDERS, A.C. (1975): Cellular basis of interaction between trophoblast and uterus at implantation. Biol. Reprod. 12, 41-65.

SEIDEL, F. (1960): Die Entwicklungsfähigkeiten isolierter Furchungszellen aus dem Ei des Kaninchens Oryctolagus cuniculus. W. Roux' Arch. Entwicklungsmech. 152, 43-130.

SEIDEL, F. (1969): Entwicklungspotenzen des frühen Säugerkeimes. Arbeitsgemeinschaft für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen, Heft 193, 1-91. Westdeutscher Verlag, Köln-Opladen.

SHETTLES, L.B. (1960): Ovum Humanum. Urban und Schwarzenberg, München, Berlin

SHERMAN, M.J. (1972): Biochemistry of differentiation of mouse trophoblast: esterase. Exp. Cell Res. 75, 449-459.

SHERMAN, M.J. (1977): Concepts in mammalian Embryogenesis. MIT Press, Cambridge, Mass. und London.

ŠKREB, N. (1976): Diskussion zu ŠKREB, N. et al. (1976). In ELLIOT, K. und O'CONNOR, M. (Hrsg.): Embryogenesis in mammals. Ciba Foundation Symp. 40, Elsevier, Amsterdam; 39-45.

ŠKREB, N.; ŠVAJGER, A. und LEVAK-ŠVAJGER, B. (1976):Developmental potentialities of the germ layers in mammals. In ELLIOT, K. und O'CONNER, M. (Hrsg.): Embryogenesis in mammals. Ciba Foundation Symp. 40, Elsevier, Amsterdam; 27-39.

SNOW, M.H.L. (1976): General Discussion II. In ELLIOT, K. und O'CONNOR, M. (Hrsg.): Embryogenesis in mammals. Ciba Foundation Symp. 40, Elsevier, Amsterdam; 235-239.

SOLTYNSKA, M.S. (1982): The possible mechanism of cell positioning in mouse morulae: an ultrastructural study. J. Embryol. Exp. Morph. 68, 137-147.

SPEE, G. (1896): Zur Demonstration über die Entwicklung der Drüsen des menschlichen Dottersackes. Anat. Anz.12, 76-79.

SPEMANN, H. (1936): Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. Springer, Berlin (Reprint: Springer, Berlin 1968).

STARCK, D. (1956 a): Die Frühphase der menschlichen Embryonalentwicklung und ihre Bedeutung für die Beurteilung der Säugerontogenese. Ergeb. Anat. Entwicklungsgesch. 35, 133-175.

STARCK, D. (1956 b): Primitiventwicklung und Plazentation der Primaten. In HOFER, SCHULTZ, STARCK (Hrsg.): Primatologia 1, Karger, Basel; 723-886.

STARCK, D. (1959): Ontogenie und Entwicklungsphysiologie der Säugetiere. In HELMCKE, LENGERKEN, STARCK (Hrsg.): Handbuch der Zoologie 8/22, de Gruyter, Berlin; 1-276.

STARCK, D. (1975): Embryologie. 4.Auflage Thieme, Stuttgart.

STEGNER, H.E. und WARTENBERG, H. (1961): Elektronenmikroskopische und histopochemische Untersuchungen über Struktur und Bildung der Zona pellucida menschlicher Eizellen. Z. Zellforsch. 53, 702-713.

STEPTOE, P.C.; EDWARDS, R.G. und PURDY, J.M. (1971): Human blastocysts grown in culture. Nature 229, 132.

STIEVE, H. (1926): Ein 13 1/2-Tage altes, in der Gebärmutter erhaltenes und durch Eingriff gewonnenes menschliches Ei. Z. Mikrosk.-Anat.Forsch. 7, 295-402.

STIEVE, H. (1931): Die Dottersackbildung beim Ei des Menschen. Anat.Anz. 72, 44-56.

STIEVE, H. (1936): Ein ganz junges, in der Gebärmutter erhaltenes menschliches Ei (Keimling Werner). Z. Mikrosk.-Anat.-Forsch. 40, 281-322.

STRAUSS, F. (1945): Gedanken zur Entwicklung des Amnions und des Dottersackes beim Menschen. Rev.Suisse Zool. 52, 213-229.

STREETER, G.L. (1926): The "Miller"ovum- the youngest normal human embryo thus far known. Contrib. Embryol. 18, Carneg. Inst. Publ. 363, 31-48.

STREETER, G.L. (1938): Characteristics of the primate egg immediately preceding its attachment to the uterine wall. Coop. in research, Carneg. Inst. Publ. 501, 397-413.

STREETER, G.L. (1942): Developmental horizons in human embryos. Description of age group XI, 13-20 somites and age group XII, 21-29 somites. Contrib. Embryol. 30, Carneg. Inst. Publ. 541, 211-245.

STREETER, G.L. (1945): Developmental horizons in human embryos. Description of age group XIII, embryos about 4 or 5 mm long, and age group XIV, period of indentation of the lens vesicle. Contrib. Embryol. 31, Carneg. Inst. Publ. 557, 27-63.

STREETER, G.L. (1948): Developmental horizons in human embryos. Description of age groups XV, XVI, XVII, XVIII, being the third issue of a survey of the Carnegie Collection. Contrib. Embryol. 32, Carneg. Inst. Publ. 575, 133-203.

STREETER, G.L. (1951): Developmental horizons in human embryos. Description of age groups XIX, XX, XXI, XXII and XXIII, being the fifth issue of a survey of the Carnegie Collection. Contrib. Embryol. 34, Carneg. Inst. Publ. 592, 165-196.

TAO, T.-W. und HERTIG, A.T. (1965): Viability and diffentiation

of human trophoblast in organ culture. Amer.J. Anat. 116, 315-327.

TARKOWSKY, A.K. (1959): Experimental studies on regulation in the development of isolated blastomeres of mouse eggs. Acta Theriologica 3, 191-267.

TARKOWSKY, A.K. (1965 a): Diskussion zu MULNARD (1965). In WOLSTENHOLME, G.E.W. und O'CONNOR, M. (Hrsg.): Preimplantation stages of pregnancy. Ciba Foundation Symp., Churchill, London; 138.

TARKOWSKY, A.K. (1976): Diskussion zu GARDNER und ROSSANT (1976). In ELLIOT, K. und O'CONNOR, M. (Hrsg.): Embryogenesis in mammals. Ciba Foundation Symp. 40, Elsevier, Amsterdam; 18-25.

TARKOWSKY, A.K. und WROBLEWSKA, J. (1967): Development of blastomeres of mouse eggs isolated at the 4- and 8-cell stage. J. Embryol. Exp. Morph. 18, 155-180.

THEILER, K. (1972): The house mouse. Springer, Berlin

TUFT, P.H. und BÖVING, B.G. (1970): The forces involved in water uptake by the rabbit blastocyst. J. Exp. Zool. 174, 165-172.

WIMSATT, W.A. (1975): Some comparative aspects of implantation. Biol. Reprod. 12, 1-40.

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Betreuung von Prof. Dr. U. Drews. Ich möchte ihm für seine geduldige Gesprächsbereitschaft, seine Ermutigungen und seine Kritik herzlich danken. Mein Dank gilt ebenso den Mitarbeitern des Anatomischen Institutes, die mir bei der Herstellung des Manuskriptes mit Rat und Tat behilflich waren: Frau Caesar bei Tabellen und Legenden, Herr Weber bei der Herstellung der Photos und Frau Pausewang und Frau Titz bei der Abschrift des Textes.

Meiner Frau und meinen Kindern gewidmet.

Lebenslauf

Am 9.4.1948 wurde ich, Hendrik Vögler, als Sohn des Kaufmanns Heinrich Vögler und seiner Ehefrau Margot Vögler, geb. Kocks, in Mainz geboren.
Ich besuchte ein mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium in Essen und machte 1966 dort mein Abitur. Bis 1973 war ich als Regieassistent, Schauspieler und Regisseur an Theatern in Essen, Oberhausen, Tokyo und Berlin tätig. Von 1973 bis 1975 studierte ich Psychologie und Erziehungswissenschaften an der Freien Universität Berlin. In den folgenden Jahren arbeitete ich in der Landwirtschaft und fing gleichzeitig eine Heilpraktikerausbildung an. 1978 legte ich meine Prüfung als Heilpraktiker ab. Unmittelbar danach begann mein Medizinstudium an der Universität Tübingen, das ich am 18.10.1984 mit dem III. Staatsexamen abgeschlossen habe.